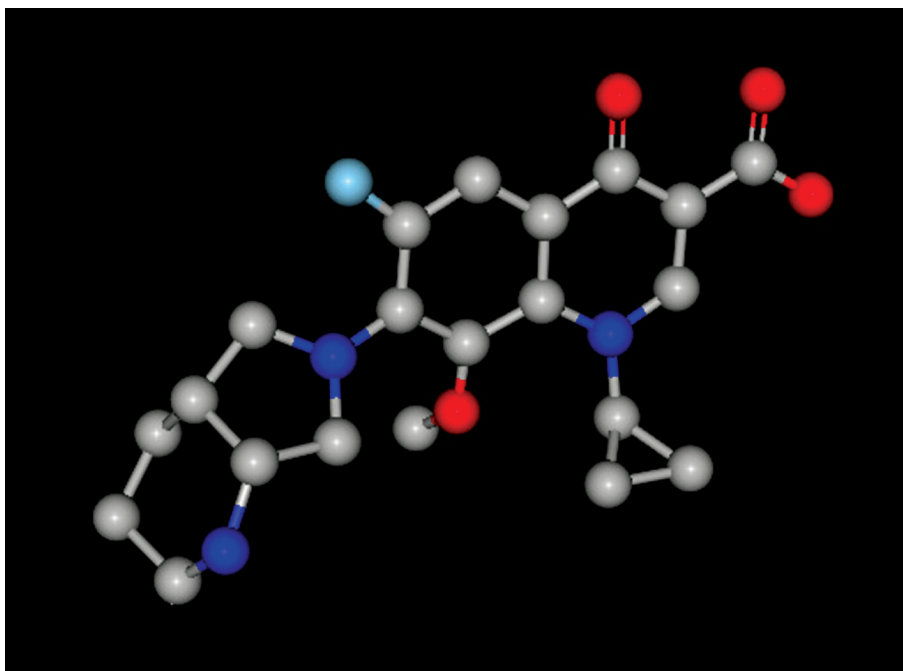


APLICACIÓN DEL MOXIFLOXACINO EN EL ÁMBITO DE LA ODONTOLOGÍA



Jacobo Limeres Posse



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Departamento de Estomatoloxía

El **Dr. Pedro Diz Dios**, profesor del Departamento de Estomatología de la Universidad de Santiago de Compostela

La **Dra. Inmaculada Tomás Carmona**, profesora del Departamento de Estomatología de la Universidad de Santiago de Compostela

El **Dr. Jacinto Fernández Sanromán**, jefe del Servicio de Cirugía Maxilofacial del Policlínico Vigo, S.A. (POVISA)

HACEN CONSTAR:

Como Directores de la Tesis Doctoral que lleva por título **“APLICACIÓN DEL MOXIFLOXACINO EN EL ÁMBITO DE LA ODONTOLOGÍA”**, realizada por el Licenciado en Odontología, D. Jacobo Limeres Posse, que cumple todos los requisitos para ser presentada y defendida ante el oportuno Tribunal para optar al Grado de Doctor en Odontología.

Dr. P. Diz Dios

Dra. I. Tomás Carmona

Dr. J. Fernández. Sanromán

D. J. Limeres Posse

Santiago de Compostela, diciembre de 2007

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a las siguientes personas e instituciones que me han padecido y cuya participación ha sido imprescindible para la elaboración de este trabajo:

- a los Directores de la Tesis, Dr. Pedro Diz Dios, Dra. Inmaculada Tomás Carmona y Dr. Jacinto Fernández Sanromán,
- al Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Provincial de Conxo (Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela),
- al Servicio de Microbiología del Hospital Xeral-Cíes de Vigo,
- al Servicio de Microbiología del Hospital Juan Canalejo de La Coruña,
- a la Empresa Farmacéutica Bayer Consumer Healthcare, especialmente a D. Fernando Ros,
- al Dr. Xosé Luis Otero, de la Unidad de Bioestadística de la Facultad de Medicina y Odontología de Santiago de Compostela,
- a los miembros de la Unidad de Odontología Integrada en Pacientes Especiales de la Facultad de Medicina y Odontología de Santiago de Compostela: Dr. Javier F. Feijoo, Lucía García-Caballero, Flor Caamaño Durán, Mercedes Outumuro Rial, Dra. Emma Vázquez García y Esther Pérez Serrano,
- a los miembros de la Unidad de Odontología Integrada Infantil de la Facultad de Medicina y Odontología de Santiago de Compostela.

Índice

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1. El consumo de antibióticos en España	1
1.2. Antibioterapia en Odontología	5
1.3. Características generales de las Quinolonas	22
1.4. El Moxifloxacino	33

CAPÍTULO 2. FUNDAMENTOS. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 57

CAPÍTULO 3. APLICACIÓN DEL MOXIFLOXACINO EN EL ÁMBITO DE LA INFECCIÓN ODONTOGÉNICA

3.1. Eficacia " <i>in vitro</i> "	
Eficacia sobre bacterias anaerobias de la cavidad oral	63
Tratamiento empírico de infecciones odontogénicas	77
3.2. Eficacia " <i>in vivo</i> "	
Tratamiento de abscesos odontogénicos submucosos	81
Profilaxis de la infección secundaria a la remoción de terceros molares	93

CAPÍTULO 4. APLICACIÓN DEL MOXIFLOXACINO EN EL ÁMBITO DE LA INFECCIÓN FOCAL DE ORIGEN ORAL

4.1. Eficacia " <i>in vitro</i> "	
Eficacia " <i>in vitro</i> " del moxifloxacino sobre estreptococos aislados en bacteriemias de origen oral	109
4.2. Eficacia " <i>in vivo</i> "	
Eficacia del moxifloxacino en la prevención de bacteriemias post-exodoncia	123

CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES 145

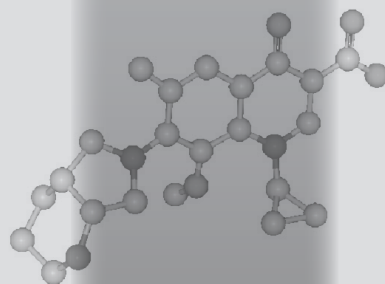
ANEXO 149

ABREVIACIONES

AAOS	Asociación Americana de Cirujanos Ortopédicos
AGEMED	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AHA	Sociedad Americana de Cardiología
AMP	Ampicilina
AMX	Amoxicilina
AMX-CLV	Amoxicilina-ácido clavulánico
AO	Absceso Odontogénico
AZM	Azitromicina
BSAC	Sociedad Británica de Quimioterapia Antimicrobiana
BSE	Bacteriemia secundaria a exodoncias
CLI	Clindamicina
CMB	Concentración Mínima Bactericida
CMI	Concentración Mínima Inhibitoria
CMI ₅₀	Concentración que inhibe el crecimiento del 50% de la población bacteriana
CMI ₉₀	Concentración que inhibe el crecimiento del 90% de la población bacteriana
EB	Endocarditis Bacteriana
EM	Eritromicina
ESAC	Red Europea de Vigilancia del Consumo de Antibióticos
MTZ	Metronidazol
MXF	Moxifloxacino
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards (Comité Nacional para Estándares de Laboratorio Clínico)
PA	Profilaxis Antibiótica
PENI	Penicilina
SEQ	Sociedad Española de Quimioterapia
TLM	Telitromicina
TM	Terceros Molares
UE	Unión Europea

1

Introducción



1.1. El consumo de antibióticos en España

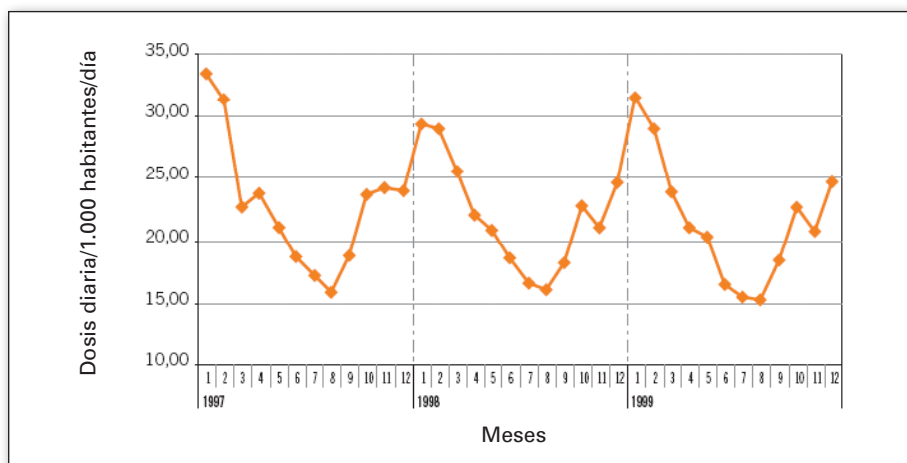
Los antibióticos son los fármacos que más se prescriben en los países desarrollados¹. Su continuo desarrollo y mejora, y su utilización cada vez más universalizada, han desplazado a las enfermedades infecciosas del primer puesto de la relación de “causas de muerte” en los países industrializados. Sin embargo, su popularización se ha visto acompañada de otras circunstancias preocupantes, ya que representa un factor decisivo en la aparición de resistencias bacterianas^{2,3}. Su importancia trasciende el ámbito estrictamente científico llegando a ser objeto de un dictamen del Comité Económico y Social de la Unión Europea (UE) titulado: “La resistencia a los antibióticos como amenaza para la salud pública”. Este problema incumbe de manera especial a nuestro país, ya que las tasas de resistencia bacteriana registradas en aislamientos de gérmenes procedentes de medios tanto intra- como extra-hospitalarios figuran entre las mayores del mundo^{4,5}. Esto ha desencadenado un interés emergente, tanto por conocer el patrón de prescripción de antibióticos en distintos ámbitos médicos, como por estudiar modelos de intervención y factores que eventualmente contribuyan a mejorarlo.

Según la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), el 88% de los españoles reciben un ciclo de antibióticos al menos 1 vez al año⁶. En un estudio comparativo realizado por Cars et al¹ sobre el consumo de antibióticos en distintos países de la UE utilizando datos proporcionados por el Institute for Medical Statistics (IMS^{1*}), España registraba el consumo más elevado (32,4 dosis diarias por cada 1.000 habitantes) después del de Francia. Además de estas diferencias cuantitativas, también se hallaron diferencias cualitativas en relación a otros países de nuestro entorno, marcadas por un consumo preferente de antibióticos de amplio espectro. Los autores destacan en sus conclusiones la escasa información pública sobre datos de consumo de antibióticos en la UE y ponen de manifiesto la gran variabilidad existente entre diferentes países, algunos de ellos muy próximos entre sí. Un estudio recientemente publicado por Abrasolo et al⁷ a partir de datos obtenidos en farmacias españolas, confirmó a España a la cabeza del consumo de antimicrobianos entre los países de la UE.

* Empresa que obtiene los datos sobre el consumo de medicamentos a través de un muestreo amplio de mayoristas y oficinas de farmacia. Los datos de IMS se consideran una aproximación bastante precisa al consumo real y son una fuente referenciada en múltiples publicaciones.

La mayor parte del consumo de antibióticos en España se produce en el ámbito extra-hospitalario, siendo las consultas de Atención Primaria las que acaparan el 90% del total de prescripciones⁸. En este marco, el 85% del consumo se destina a tratar infecciones respiratorias. Por esta razón, el uso de antibióticos en nuestro país tiene un marcado carácter estacional, concentrado en los meses de noviembre a febrero, es decir, coincidiendo con el período de máxima prevalencia de infecciones respiratorias (Figura 1).

► **Figura 1.** Patrón típico de la distribución estacional del consumo de antibióticos en el ámbito extra-hospitalario en España (Fuente: Agencia Española del Medicamento. F. De Abajo, E. Lázaro y Red Europea de Vigilancia del Consumo de Antibióticos⁹).



Según el trabajo titulado “Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985-2000” publicado por Lázaro Bengoa et al¹⁰, el uso de penicilinas de amplio espectro ha ido descendiendo de forma progresiva, mientras que se ha incrementado el consumo de penicilinas combinadas con inhibidores de beta-lactamasas. Después de éstos últimos, los macrólidos, las cefalosporinas y las quinolonas han sido los subgrupos farmacológicos cuyo consumo más ha crecido en la última década. Del patrón de uso que se configuró en el año 2000 destaca además el discreto papel al que se han ido relegando las tetraciclinas. Resulta muy llamativo que tanto en 1985 como en 2000, los 10 antibióticos más consumidos acaparaban el 80% del consumo total (Tabla 1).

► **Tabla 1.** Los 10 antibióticos más consumidos en España con cargo al Sistema Nacional de Salud, en 1985 y 2000 (Fuente: Lázaro Bengoa et al, 2002¹⁰).

Año 1985		Año 2000	
Antibióticos	DHD*	Antibióticos	DHD*
Amoxicilina	8,6	Amoxicilina	5,2
Cotrimoxazol	3,2	Amoxicilina-ácido clavulánico	4,7
Ampicilina	1,3	Claritromicina	1,5
Doxiciclina	1,3	Cefuroxima	1,3
Ácido pipemídico	0,8	Ciprofloxacino	1,1
Eritromicina	0,7	Azitromicina	0,9
Tetraciclina	0,7	Norfloxacino	0,6
Bencilpenicilina	0,6	Cefixima	0,4
Isoniazida	0,3	Doxiciclina	0,4
Nitrofurantoína	0,2	Cotrimoxazol	0,4

*DHD: dosis diaria definida por 1.000 habitantes y día.

Además del elevado consumo, en España el uso de antibióticos está ligado a otra serie de circunstancias inquietantes. En un trabajo publicado por Calvo et al¹¹ sobre la prescripción de antibióticos y su adecuación en Atención Primaria, se detectaron un 43,8% de prescripciones inapropiadas para tratamientos de amigdalitis en Pediatría. Otros estudios efectuados para evaluar la prescripción antibiótica en procesos respiratorios evidenciaron indicaciones “inadecuadas” en porcentajes que oscilaron entre el 36 y el 60% en función de la edad de los pacientes¹².

Desde hace una década, la SEQ señala que el incumplimiento terapéutico, la automedicación y el almacenamiento de antibióticos en los hogares son los 3 principales problemas con los que se encuentra la antibioterapia en la actualidad en nuestro país¹³. En ocasiones, los 3 fenómenos se convierten en un auténtico círculo vicioso, ya que el incumplimiento da lugar al almacenamiento y éste a la automedicación, que conlleva la mayoría de las veces una elección inadecuada o una incorrecta duración, posología o administración, volviéndose a iniciar el círculo. No existen muchos datos sobre la cantidad de antibióticos que se dispensan sin receta médica, pero se estima que en España pueden llegar a representar el 25% del total de los consumidos¹⁴. En una encuesta sobre automedicación realizada en la UE, España se situó en tercera posición, tan sólo por detrás de Lituania y Rumania¹⁵. La situación todavía empeora

más si se relaciona la automedicación con la disponibilidad de antimicrobianos en el hogar, donde España se sitúa en el segundo lugar de la UE. Contrariamente a lo que pudiera pensarse, algunos factores que se relacionaron con una mayor tasa de automedicación fueron la juventud y el nivel educacional alto.

Toda esta dinámica de consumo de antibióticos ha motivado que desde diversas Sociedades Científicas se insista en la necesidad de instaurar y extender el concepto del “Uso racional de los Antibióticos” en todas las especialidades médicas. Dicha propuesta tiene como base al facultativo, ya que es el agente fundamental en la prescripción y control del tratamiento. Sin embargo, se ha señalado hace más de una década que la prescripción de antibióticos es una de las decisiones más comprometidas en las que participan los facultativos de Atención Primaria¹⁶. En base a los resultados de los estudios sobre prescripción antibiótica en España, se puede afirmar que en nuestro país esta afirmación todavía sigue vigente.

1.2. Antibioterapia en Odontología

Se estima que el 10% de las prescripciones antibióticas en nuestro país se realizan en el ámbito de la Odontología, fundamentalmente para el tratamiento de infecciones, y para la prevención de bacteriemias y/o infecciones a distancia^{17,18}.

En Odontología, la prescripción generalmente se realiza de forma empírica, sin una identificación previa del agente etiológico responsable de la patología que se pretende curar o prevenir. Por lo tanto, son los datos clínicos y epidemiológicos de prevalencia de infecciones orales y de las bacterias habitualmente implicadas, los que orientan al profesional sobre el posible microorganismo responsable, y en función de ello, se pauta el tratamiento farmacológico. En consecuencia, la prescripción es más inespecífica y se suelen elegir antibióticos de amplio espectro. La relación de principios activos empleados en Odontología es relativamente limitada y la prescripción suele mantenerse durante períodos breves de tiempo (7 a 10 días) (anexo)¹⁹⁻²².

Microorganismos e infección odontogénica

La Microbiología ha demostrado que la cavidad oral es reservorio de un gran número de microorganismos. La boca no puede considerarse como un ecosistema único, sino varios que son colonizados progresivamente. Desde el nacimiento se van incorporando distintas bacterias a la cavidad oral procedentes de los progenitores, a las que se suman otras por fenómenos de autoagregación y coagregación. En los primeros 6 meses de vida se produce la colonización por bacterias de los géneros *Streptococcus* spp. (fundamentalmente *S. mitis* y *S. oralis*), *Actinomyces* spp., Gram-negativos como *Moxarella* spp. y *Haemophilus* spp., y anaerobios estrictos como *Veillonella* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp. y *Fusobacterium* spp.. Entre los 6 y 12 meses se añaden más *Streptococcus* spp. y *Eikenella corrodens*, y en torno a los 3 años de edad *Capnocytophaga* spp. y, otras especies de *Actinomyces*, *Prevotella*, *Fusobacterium* y *Peptostreptococcus*. Por último, entre los 4 y los 7 años se incorpora el *Agregatibacter actinomycetemcomitans*. En total, se estima que en la cavidad oral de un individuo adulto conviven más de 500 especies bacterianas, aunque no todas se consideran potencialmente patógenas²³.

Las infecciones odontogénicas que se presentan con mayor frecuencia son las originadas a partir de la caries dental, las infecciones dentoalveolares (infecciones de la pulpa y absceso periapical), la gingivitis (incluyendo la gingivitis úlcero-necrotizante), la periodontitis (incluyendo la pericoronaritis y la periimplantitis), las infecciones de los espacios aponeuróticos profundos, la osteítis y la osteomielitis²⁴. La flora oral normal, se altera cualitativamente en las distintas condiciones de salud y enfermedad, según los distintos tipos de infecciones odontogénicas (Tabla 2).

► **Tabla 2.** Especies bacterianas asociadas a las distintas condiciones de salud/infección odontogénica (Adaptado de Aguilar L, Jiménez MJ, 2006²⁵).

CONDICIÓN	AEROBIOS Y FACULTATIVOS	ANAEROBIOS
SALUD	<i>Streptococcus sanguis</i> <i>Streptococcus mitis</i> <i>Gemella</i> spp.	<i>Bacteroides oralis</i> <i>Veillonella</i> spp. <i>Capnocytophaga</i> spp.
CARIES	<i>Streptococcus mutans</i> <i>Streptococcus sobrinus</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Actinomyces</i> spp.
GINGIVITIS	<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Prevotella intermedia</i> <i>Veillonella parvula</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Treponema</i> spp.
PERIODONTITIS AGUDA	<i>Eikenella corrodens</i> <i>Capnocytophaga</i> spp.	<i>Prevotella intermedia</i> <i>Veillonella parvula</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Treponema denticola</i> <i>Agregatibacter actinomycetemcomitans</i> <i>Porphyromona gingivalis</i> <i>Tannerella forsythensis</i>
PERIODONTITIS CRÓNICA	<i>Streptococcus</i> spp. <i>Agregatibacter actinomycetemcomitans</i>	<i>Prevotella intermedia</i> <i>Veillonella parvula</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Treponema denticola</i> <i>Porphyromona gingivalis</i> <i>Tannerella forsythensis</i>
ABSCESO PERIAPICAL	<i>Streptococcus anginosus</i> <i>Streptococcus constellatus</i> <i>Streptococcus intermedius</i> <i>Streptococcus salivarius</i> <i>Streptococcus sanguis</i>	<i>Prevotella oralis</i> <i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Porphyromona gingivalis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Tannerella forsythensis</i> <i>Campylobacter rectus</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Como reflejo de lo que sucede en condiciones de salud, se observa que la relación de bacterias asociadas a infecciones odontogénicas es amplia y heterogénea (cocos, bacilos, anaerobias facultativas, anaerobias estrictas, etc.), por ello se categoriza a este tipo de procesos como infecciones polimicrobianas²⁶. Los aislamientos de *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* spp. y *Actinomyces* spp. se asocian a patologías relacionadas con la caries. En las infecciones odontogénicas supurativas los géneros preponderantes son *Streptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Actinomyces* spp. y *Fusobacterium* spp.. En la gingivitis predominan los géneros *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp. y *Actinomyces* spp. a los que se añaden *Treponema* spp., *Agregatibacter* spp. y *Tannerella* spp. entre otros, cuando progresan a periodontitis^{27,28}.

Las infecciones bacterianas de origen odontológico son relativamente frecuentes, situándose entre las primeras causas de patología infecciosa en la comunidad²⁹. Representan el motivo más habitual de consulta e intervención en el gabinete odontológico, y afectan por igual a toda la pirámide poblacional, con el subsiguiente impacto sobre la salud pública y los recursos económicos de los sistemas sanitarios³⁰. Sólo el absceso periodontal se estima que es responsable del 7-14% de las urgencias estomatológicas en España³¹.

La relevancia de la infección de origen dental y sus importantes repercusiones en el ámbito socio-sanitario, han motivado la aparición de propuestas y documentos de consenso elaborados por diversas Sociedades Científicas. En nuestro país, el más difundido es el "Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones bacterianas odontogénicas" del año 2004, en el que participaron expertos en Medicina Oral, Cirugía Oral y Maxilofacial, Periodoncia y Microbiología Oral¹⁸. El manejo que se propone en el citado consenso para las principales infecciones odontológicas cuando no existen complicaciones sistémicas se resume en la Tabla 3.

► **Tabla 3.** Tratamiento recomendado en infecciones de origen dental (Adaptado de Bascones et al, 2004¹⁸).

INFECCIÓN	TRATAMIENTO	ANTIBIÓTICO	EXCEPCIONES
Infección pulpar	Tratamiento de conductos	No	-
Absceso periapical	Drenaje, desbridamiento	Sí	-
Gingivitis	Tratamiento periodontal	No	-
Periodontitis	Tratamiento periodontal	No	Formas agresivas
GUNA	Tratamiento periodontal	Sí	-
Absceso periodontal	Drenaje, desbridamiento	No	Riesgo diseminación
Pericoronaritis	Desbridamiento, irrigación	Sí	-
Periimplantitis	Tratamiento mecánico	Sí	-
Tejidos profundos	Drenaje, desbridamiento	Sí	-

En general, todas las propuestas que han aparecido en los últimos años sugieren enfocar el tratamiento desde distintos ángulos. En primer lugar, se recomienda el tratamiento odontológico, que frecuentemente incluirá técnicas de: drenaje y desbridamiento, exodoncia, tratamiento pulpar, raspado y alisado radicular, etc..¹⁸ A continuación, en función de la sintomatología, se recomienda prestar tratamiento sistémico de soporte: control del dolor e inflamación, asegurar la correcta hidratación e ingesta alimenticia, etc.. En tercer lugar se sitúa el tratamiento antibiótico; algunos autores recomiendan que éste sea una medida complementaria al tratamiento odontológico en casos seleccionados^{32,33}; sin embargo, otros aconsejan administrar el antibiótico de forma simultánea al tratamiento odontológico con carácter general, para evitar la expansión local y por contigüidad de la infección, reducir el inóculo bacteriano en el foco infeccioso y prevenir las complicaciones derivadas de la diseminación hematógena (anexo)^{34,35}.

Existe una opinión generalizada de que los beta-lactámicos son los fármacos de primera elección en el tratamiento de este tipo de procesos, siempre y cuando no existan antecedentes de alergias o intolerancias. Sin embargo, no existe un acuerdo concluyente en el tipo de principio activo que debe emplearse. Mientras que algunos autores se decantan por las penicilinas semisintéticas -fundamentalmente

amoxicilina³⁶, otros prefieren la asociación amoxicilina-ácido clavulánico, basándose en el creciente número de aislamientos bacterianos productores de beta-lactamasas³⁷. En menor proporción se encuentran los que, como fármacos de primera elección, proponen otras alternativas como las lincosamidas³⁸. Los antibióticos más comúnmente empleados en el tratamiento de la infección odontogénica se resumen en la Tabla 4.

► **Tabla 4.** Antibióticos de uso común en el tratamiento de infecciones odontogénicas (Adaptado de Poveda-Roda et al, 2007²²).

PRINCIPIO ACTIVO	POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN	EFFECTOS SECUNDARIOS
Amoxicilina	500 mg/8h/VO	Diarrea, náuseas, alergias
Amoxicilina + Ác. clavulánico	500-875 mg/8h/VO 2 g/12h/VO 1-2 g/8h/IV	Diarrea, náuseas, alergias, candidiasis
Clindamicina	300 mg/8h/VO 600 mg/8h/IV	Colitis pseudomembranosa
Azitromicina	500 mg/24h/VO	Trastornos gastrointestinales
Ciprofloxacino	500 mg/12h/VO	Trastornos gastrointestinales
Metronidazol	500-750 mg/8h/VO	Convulsiones, parestesia, efecto antabús
Gentamicina	240 mg/24h/IM/IV	Ototoxicidad, nefrotoxicidad
Penicilina	1,2-2,4 millones de unidades/24h/IM Hasta 24 millones de unidades/24h/IV	Alergias, trastornos gastrointestinales

VO= vía oral; IV= vía intravenosa; IM= vía intramuscular.

Profilaxis antibiótica

La segunda indicación de prescripción de antibióticos en Odontología es la profilaxis de complicaciones infecciosas tanto locales como a distancia. Al igual que ocurre en el tratamiento de las infecciones odontogénicas, las recomendaciones sobre profilaxis antibiótica se basan en las características microbiológicas de los agentes patógenos potenciales y en la idoneidad de los fármacos disponibles. Se puede hablar de profilaxis a nivel local y a nivel sistémico (o a distancia).

Las complicaciones locales suelen ser infecciones de índole cutáneo-mucosa, dental u ósea, casi siempre derivadas de procedimientos cruentos³⁹. Estos casos habitualmente son de naturaleza polimicrobiana y en ellos se aíslan con frecuencia

Bacteroides spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Eubacterium* spp., y en menor grado, microaerófilos contaminantes por microbiota normal de la boca y la saliva, y periodontopatógenos⁴⁰. La profilaxis en estas circunstancias implica la administración pre-, intra- y/o post-operatoria para prevenir la proliferación bacteriana y/o su diseminación (anexo). Los beneficios de este tipo de prescripciones en individuos inmunocompetentes están sujetos a cierta controversia. Powell et al⁴¹ estudiaron la infección post-operatoria secundaria a tratamientos periodontales (curetajes con despegamiento de colgajo, colocación de implantes, elevación de seno, alargamiento coronal, etc.) en una serie de 390 pacientes. En su estudio, encontraron una prevalencia de infecciones del 2%, no existiendo diferencias significativas entre los que recibieron profilaxis antibiótica y los que no la recibieron. Los autores concluyeron que el objetivo de evitar infecciones post-operatorias en este tipo de tratamientos no justifica *per se* la administración profiláctica de antibióticos. Sin embargo, existen otros autores que discrepan sensiblemente sobre este particular, y la controversia se extiende a otros procedimientos como la exodoncia de terceros molares, la colocación de implantes o la endodoncia^{42,43}.

La prevención sistémica está indicada en los pacientes susceptibles de desarrollar infecciones focales (alteraciones en las válvulas cardíacas, portadores de prótesis articulares, etc.), y en los que padecen trastornos inmunológicos (esplenectomizados, infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, sometidos a radioterapia, etc.) (anexo). En estos casos el mecanismo patogénico inicial más frecuente es una bacteriemia asociada a la manipulación odontológica. Esta bacteriemia es, habitualmente, monomicrobiana, y se origina por una contaminación/infección local por microbiota normal u odontopatógenos durante el tratamiento odontológico. Una vez que las bacterias alcanzan el torrente sanguíneo tienen potencialidad para originar una infección a distancia. El paradigma de este tipo de situaciones es la Endocarditis Bacteriana (EB), representada por un paciente con una alteración cardíaca “de riesgo” sometido a un tratamiento odontológico “invasivo”. No obstante, la sangre no es el único mecanismo de difusión de los microorganismos orales, ya que ocasionalmente éstos pueden alcanzar otros territorios de la economía por vía linfática o a través de cavidades óseas.

Al igual que ocurre con la profilaxis local, la profilaxis de infecciones focales está sometida a un profundo debate. En primer, lugar existen diferencias de criterio sobre la influencia del grado de salud oral; por ejemplo en pacientes con periodontitis se han detectado bacteriemias asociadas a la masticación y el cepillado dental, las denominadas "bacteriemias fisiológicas por sepsis oral"⁴⁴. En segundo lugar, existe una gran polémica en relación a los procedimientos odontológicos que deberían considerarse "de riesgo"; algunos autores señalan exclusivamente a los que originan sangrado^{45,46}, mientras que otros sugieren que cualquier tipo de manipulación debería considerarse "de riesgo" si una exploración odontológica con sonda periodontal pueden originar bacteriemias^{47,48}. Además de estos interrogantes hay otros factores cuya importancia aún no se ha establecido definitivamente como: la duración de la intervención, el número de tratamientos realizados en la misma sesión, las diferencias entre la primera y la segunda dentición, la eficacia de la profilaxis antiséptica, etc.⁴⁹⁻⁵⁵.

A pesar de todas estas incógnitas todavía por resolver, la profilaxis antibiótica en pacientes considerados "de riesgo" se recomienda encarecidamente desde diversas Sociedades Científicas. Las directrices más difundidas en la actualidad sobre profilaxis de EB de origen oral, son las de la Sociedad Americana de Cardiología (AHA), del año 1997⁵⁶, aunque en 2007 se ha publicado una actualización de este protocolo⁵⁷, y las de la Sociedad Británica de Quimioterapia Antimicrobiana (BSAC) del año 2006 (anexo)⁵⁸.

A pesar de la difusión de los protocolos promulgados por las Sociedades Científicas de reconocido prestigio, la prescripción no siempre es adecuada. En una encuesta que nuestro grupo realizó entre dentistas españoles sobre el tipo de profilaxis antibiótica que prescribían para la prevención de la EB se pudo constatar que menos del 30% de ellos conocían los principios activos y posologías correctas⁵⁹.

En relación a las prótesis articulares, no existen unos protocolos específicos sobre profilaxis antibiótica tan debatidos y difundidos como para la EB. Las recomendaciones de la Asociación Americana de Cirujanos Ortopédicos (AAOS) sugieren administrar profilaxis antibiótica a los pacientes con alteraciones del sistema inmune, a los

portadores recientes de prótesis (menos de 2 años transcurridos desde la colocación de la misma) y cuando existan antecedentes de infección de la prótesis⁶⁰.

En España disponemos de un “Documento de consenso sobre la utilización de profilaxis antibiótica en cirugía y procedimientos dentales” del año 2006, elaborado con la participación de las principales Sociedades Odontológicas de nuestro país⁶¹. En la Tabla 5 se muestran los tratamientos odontológicos más comunes y su potencial riesgo de inducir bacteriemia.

► **Tabla 5.** Tratamiento odontológico y riesgo de inducir bacteriemia (Adaptado de Gutiérrez et al, 2006⁶¹).

BAJO RIESGO	ALTO RIESGO
Cementado de bandas de ortodoncia	Anestesia intraligamentosa
Inserción de aparatología removable	Exodoncias
Toma de impresiones	Reimplantes dentarios
Colocación de hilo retractor	Biopsias
Remoción de pilares de implantes	Incisiones para drenajes
Endodoncia	Injertos óseos
Anestesia troncular	Raspado y alisado radicular
Aplicación y retirada de suturas	Cirugía periodontal
Sondaje periodontal	Cirugía de inserción de implantes
Mantenimiento periodontal	Cirugía mucogingival
Profilaxis periodontal e implantaria	Cirugía endodóntica y apicectomía
Colocación de clamps	Procedimientos de tallado que incluyan sangrado
	Cirugía preprotésica
	Cirugía ortognática
	Reducción de fracturas maxilares
	Cirugía de las glándulas salivales

Para los tratamientos clasificados como de “alto riesgo”, en este documento de consenso se recomienda administrar profilaxis antibiótica (anexo). Los estudios recogidos en la literatura sobre la eficacia de la profilaxis antibiótica en la prevención de bacteriemias secundarias a procedimientos odontológicos son numerosos y exhiben importantes diferencias en relación al tipo de antibiótico empleado, las dosis aplicadas y el momento de su administración⁶²⁻⁶⁴.

Farmacocinética y farmacodinámica

Se ha demostrado que algunos antibióticos como la asociación amoxicilina-ácido clavulánico, la espiramicina, el metronidazol y las quinolonas, alcanzan concentraciones en la cavidad oral (fundamentalmente en el fluido gingival crevicular) similares a las séricas^{65,66}. La cobertura farmacodinámica se entiende como el valor de la relación entre los parámetros farmacocinéticos séricos y la susceptibilidad de los microorganismos diana *in vitro*, lo que la convierte en un predictor esencial de eficacia. Los parámetros más relevantes son: a) El porcentaje del intervalo de dosificación en que los niveles de antibiótico superan la CMI (Concentración Mínima Inhibitoria), que debe ser superior al 40-50% para beta-lactámicos, macrólidos y lincosamidas; b) La relación del área bajo la curva de los niveles séricos/CMI, que debe ser superior a 25 para azálidos (azitromicina). Se han publicado trabajos que aplican estos conceptos en Odontología, analizando distintos antibióticos frente a los microorganismos más prevalentes en infecciones odontogénicas⁶⁷. Los resultados señalan un mejor comportamiento de fármacos como la amoxicilina-ácido clavulánico, la clindamicina y el moxifloxacino; sin embargo, los propios autores son cautos en sus conclusiones y señalan que es necesario analizar en profundidad la correlación farmacológica-clínica para establecer protocolos de prescripción en base a estos trabajos⁶⁷.

Principios activos de uso frecuente en Odontología

El tratamiento antibiótico en Odontología tiene por objetivo combatir y evitar la expansión de las infecciones, reducir el inóculo bacteriano oral y prevenir complicaciones derivadas de la diseminación de los microorganismos orales a otros territorios de la economía^{34,35}. El antibiótico "ideal" para tratar una infección oral debería reunir una serie de características⁶⁸:

- a) Actividad frente a los microorganismos implicados en el proceso infeccioso.
- b) Parámetros farmacocinéticos adecuados (buena penetración y difusión en el lugar de la infección).
- c) Buena tolerancia y pocos efectos adversos.

d) Posología que facilite el cumplimiento del tratamiento.

El componente polimicrobiano del ecosistema oral hace que habitualmente se recomiende la utilización de antibióticos activos frente a bacterias aerobias y anaerobias, de amplio espectro y a dosis altas, siendo necesario en ocasiones utilizar combinaciones que incrementen el espectro de actividad y se adecúen al tipo de infección^{34,68}.

El aumento de la prevalencia de resistencias bacterianas a nivel mundial tiene su reflejo en la Odontología y ha motivado que antibióticos que resultaban muy eficaces hace relativamente poco tiempo, no lo sean tanto en la actualidad. En este sentido, en los últimos 10-15 años se ha duplicado el número de microorganismos de la cavidad bucal resistentes a los antibióticos de uso común en Odontología⁶⁹. Se estima que entre el 74 y el 88% de los pacientes con enfermedad periodontal, son portadores de especies bacterianas productoras de beta-lactamasas^{70,71}. Los niveles de resistencia de algunas especies de estreptococos del grupo viridans tanto frente a macrólidos como a beta-lactámicos y a clindamicina, se han incrementado de forma notable⁷²⁻⁷⁵. En nuestro entorno, Bresco-Salinas et al⁷⁶, estudiaron la sensibilidad de los aislamientos bacterianos obtenidos en 64 pacientes con infecciones odontogénicas, y encontraron más de un 30% de resistencias a antibióticos como eritromicina, metronidazol o azitromicina. A la vista de los resultados de estos y otros estudios, desde hace varios años se están testando antibióticos alternativos para su posible aplicación en Odontología. Sobottka et al⁴⁰, en 87 aislamientos bacterianos de 37 pacientes con abscesos dentales, encontraron una excelente actividad de varias fluoroquinolonas, similar a la de la amoxicilina-ácido clavulánico y superior a la de la doxiciclina y la clindamicina. En este sentido se ha sugerido que la creciente aparición de microorganismos resistentes a las penicilinas las está desplazando como antibióticos de elección a favor de otros fármacos como la clindamicina³⁸. Por el contrario, autores como Swift y Gulden⁷⁷ son muy críticos con la introducción de nuevos antimicrobianos, y consideran que éstos todavía no han demostrado un beneficio significativo que justifique la sustitución de las penicilinas y sus derivados como antibióticos de elección en Odontología.

En la actualidad, de la gran variedad de antimicrobianos sistémicos utilizados en Odontología destacan: amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefalosporinas,

doxiciclina, metronidazol, clindamicina, y macrólidos como la eritromicina, claritromicina y azitromicina. Debe señalarse que, en España, no toda la prescripción de antibióticos en el ámbito odontológico la realizan odontólogos. Se estima que aproximadamente el 62% corresponde a profesionales de la Odontología, el 36% a médicos y un 2% a otros especialistas⁷⁸. Los beta-lactámicos son los antibióticos recomendados con mayor frecuencia, seguidos de los macrólidos; la suma de ambas familias de antibióticos llega a representar el 90% de la prescripción en algunas Comunidades Autónomas. De las prescripciones realizadas por odontólogos, el 71% corresponden a beta-lactámicos (fundamentalmente amoxicilina o amoxicilina combinada con ácido clavulánico) y el 22% a macrólidos, entre los que destaca la espiramicina (22%). Los médicos de familia y otros especialistas prescriben menos beta-lactámicos (59%) y con mayor frecuencia macrólidos (35%), entre los que también destaca la espiramicina (33%)⁷⁸.

Penicilinas

La penicilina, la ampicilina y la amoxicilina son fármacos bactericidas muy útiles tanto para el tratamiento de la infección odontogénica como para la profilaxis antibiótica⁷⁹. Debido a su buena actividad frente a patógenos aerobios, anaerobios facultativos y estrictos, se consideran antibióticos de elección en el tratamiento de las infecciones mixtas de la cavidad bucal⁸⁰. Sin embargo, cada vez son más numerosas las bacterias productoras de beta-lactamasas, enzimas capaces de hidrolizar las penicilinas y responsables por lo tanto del fracaso terapéutico^{80,81}, especialmente frente a cepas de los géneros *Prevotella* spp., *Porphyromona* spp. y *Fusobacterium* spp.^{82,83}. Debido al incremento en la prevalencia de estos microorganismos, la asociación de una penicilina con un inhibidor de beta-lactamasas como el ácido clavulánico, constituye el tratamiento más comúnmente empleado en Odontología^{84,85}. Recientemente se ha desarrollado una nueva formulación de amoxicilina-ácido clavulánico mejorada farmacocinéticamente (amoxicilina-ácido clavulánico 1000/62,5 mg) que además de reducir la posología a 2 tomas diarias, permite erradicar cepas consideradas resistentes a las formulaciones convencionales^{86,87}.

Cefalosporinas

Las cefalosporinas se clasifican en generaciones, atendiendo a su espectro antibacteriano y sin guardar relación temporal con su síntesis. En líneas generales, a medida que avanzamos en la numeración de las generaciones, mejora la actividad frente a gérmenes Gram-negativos, pero empeora frente a Gram-positivos. Tienen el inconveniente de poseer una actividad muy pobre frente a bacterias anaerobias, con la excepción de las cefamicinas (cefoxitina, cefminox y cefotetán), de las que no se dispone de presentaciones orales⁶⁸.

Tetraciclinas

Son antibióticos que se han utilizado clásicamente en el tratamiento de la infección odontogénica, pero que en la actualidad presentan una actividad limitada como consecuencia del aumento en los niveles de resistencia, sobre todo en países con un elevado consumo de antimicrobianos como España⁶⁸. Debido a su afinidad por los tejidos óseo y dental no se recomienda su utilización durante el embarazo, lactancia y en niños menores de 8 años, ya que al depositarse en dientes y huesos en desarrollo, pueden producir alteraciones como hipoplasia del esmalte, deformidades óseas y tinciones dentales⁶⁹.

Nitroimidazoles

Metronidazol, ornidazol y tinidazol son antibióticos que presentan una excelente actividad frente a bacilos Gram-negativos anaerobios y espiroquetas, pero con escasa o nula actividad frente a bacterias aerobias, anaerobias facultativas y cocos anaerobios estrictos de la cavidad bucal. Se recomienda su administración combinada con otros antibióticos para el tratamiento de infecciones orales mixtas en las que pueden estar implicados *Streptococcus* spp.⁷⁹.

Lincosamidas

La clindamicina continúa siendo el tratamiento de elección en pacientes alérgicos a beta-lactámicos en la mayoría de las infecciones odontogénicas y para realizar profilaxis antibiótica de procesos como la EB, aunque algunos trabajos

realizados por nuestro grupo ponen en entredicho su eficacia antimicrobiana^{90,91}. Presenta una buena actividad frente a anaerobios estrictos, aunque cada vez es más frecuente la aparición de cepas resistentes. Más de un 25% de los estreptococos del grupo viridans presentan resistencia a este antibiótico. Tampoco son activas frente a algunos bacilos Gram-negativos como *A. actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens* y *Capnocytophaga* spp.⁹².

Macrólidos

Los macrólidos son antibióticos bacteriostáticos con un espectro de actividad que incluye bacterias Gram-positivas, algunos Gram-negativos, bacterias de crecimiento intracelular y diversos anaerobios estrictos, entre los que destacan los géneros *Porphyromona* spp. y *Prevotella* spp.. Los *Bacteroides* spp. y los *Fusobacterium* spp. suelen ser resistentes a estos antibióticos⁹³. Como ocurre con otras especies como *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*, la prevalencia de resistencia de los estreptococos orales se ha visto incrementada de forma significativa, con tasas que en muchas zonas de nuestro país se sitúan por encima del 50%. Entre los representantes de la familia de los macrólidos, la claritromicina es la que presenta una mayor actividad *in vitro* frente a anaerobios Gram-positivos y la azitromicina frente a anaerobios Gram-negativos^{94,95}. A diferencia de los beta-lactámicos, en los que el aumento de dosis se traduce en una mejor cobertura frente a las cepas resistentes, en el caso de los macrólidos no se cumple esta condición⁹⁶.

Prescripción de antibióticos en nuestro entorno odontológico*

Dadas las características que rigen la prescripción antibiótica en el ámbito de la Odontología en nuestro país, diseñamos un estudio piloto para conocer cuales eran los antibióticos de uso habitual en nuestro entorno. El objetivo prioritario era analizar los condicionantes médicos y odontológicos que influyen en la prescripción antibiótica ante un procedimiento manifiestamente cruento como es la exodoncia, haciendo especial hincapié en la prevención de infecciones post-operatorias y de complicaciones sistémicas.

En este estudio participaron 20 odontólogos y estomatólogos pertenecientes a la Red Sanitaria Pública de las Comunidades Autónomas de Asturias y Galicia. A estos profesionales se les remitió un cuestionario en el que debían recoger información correspondiente a:

- Los pacientes: sexo, edad, patología/s sistémica/s, consumo habitual de medicamentos.
- La exodoncia: diente/s exodonciado/s, indicación, dificultad y duración de la misma.
- La indicación de la prescripción antibiótica: infección previa, dificultad de la exodoncia, patología/s sistémica/s.
- El momento de la administración del antibiótico: sólo antes de la exodoncia, antes y después, o sólo después.
- El principio activo empleado y la posología.
- Los años de experiencia profesional del encuestado.

No se eliminó ningún segmento poblacional específico. Cada profesional recogió los datos correspondientes a un mínimo de 100 exodoncias efectuadas de forma correlativa.

El número total de exodoncias fue de 2103, practicadas en 1871 actos quirúrgicos (Tabla 6).

* Este estudio fue presentado bajo el título "Prescripción de antibióticos en pacientes sometidos a exodoncias" en el VI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Oral y IV Reunión Internacional de la Academia Iberoamericana de Patología Médica y Bucal. Bilbao. Octubre, 2001⁹⁷.

► **Tabla 6.** Distribución del número de actos quirúrgicos efectuados en relación a la edad de los pacientes.

	GALICIA	ASTURIAS	TOTAL
<30 años	211	191	402
30 a 70 años	533	599	1132
>70 años	154	183	337
TOTAL	898	973	1871

Las principales indicaciones de las exodoncias fueron la caries (50%) y la enfermedad periodontal (47%). El 24% de los pacientes padecía algún tipo de patología sistémica, aunque esta circunstancia no tuvo influencia significativa en la prescripción. El 28,9% de los pacientes recibió cobertura antibiótica en algún momento del tratamiento: el 16,2% sólo antes, el 5,8% sólo después y el 6,9% antes y después de la exodoncia (Tabla 7).

► **Tabla 7.** Momento de la administración del antibiótico en relación a edad de los pacientes.

	ANTES	DESPUÉS	ANTES Y DESPUÉS	NO ANTIBIÓTICO
<30 años	80 (20%)	27 (6,7%)	32 (7,9%)	263 (65,4%)
30 a 70 años	185 (16,4%)	68 (6%)	80 (7%)	799 (70,6%)
>70 años	38 (11,3%)	13 (3,8%)	18 (5,3%)	268 (79,6%)
TOTAL	303 (16,2%)	108 (5,8%)	130 (6,9%)	1330 (71,1%)

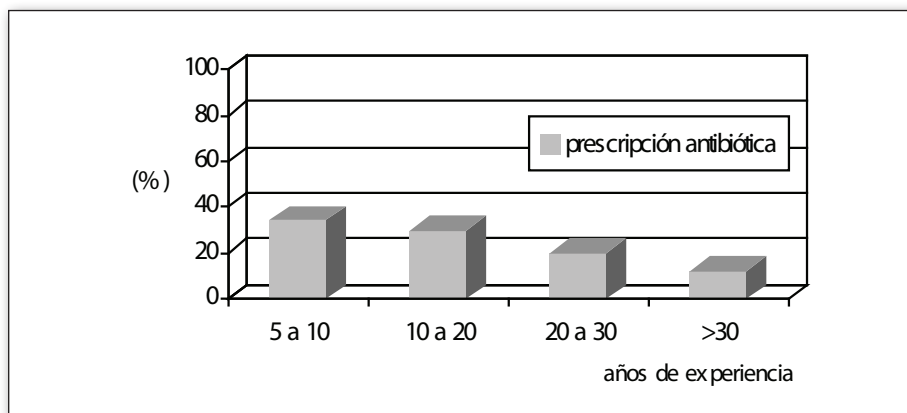
La administración de antibióticos previa a la exodoncia se fundamentó principalmente en la presencia de abscesos o fístulas (67,6%) y el principio activo más utilizado fue la amoxicilina combinada con el ácido clavulánico (45,9%). En los casos en los que se prescribieron antibióticos exclusivamente después de la exodoncia, la indicación prioritaria fue la complejidad de la exodoncia (30,7%); los antibióticos más utilizados fueron la amoxicilina (42,7%) y la amoxicilina combinada con ácido clavulánico (31,6%). La presencia de alguna patología sistémica constituyó el principal argumento para administrar antibióticos antes y después de la exodoncia (38,4%) y en estos casos la amoxicilina fue el antibiótico de elección (36,1%) (Tabla 8).

► **Tabla 8.** Principios activos empleados con más frecuencia.

	ANTES (%)	DESPUÉS (%)	ANTES Y DESPUÉS (%)
Amoxicilina-ácido clavulánico	139 (45,9)	34 (31,6)	35 (27)
Amoxicilina	74 (24,5)	46 (42,7)	47 (36,1)
Espiramicina-metronidazol	43 (14,3)	8 (7,4)	22 (17)
Clindamicina	18 (6)	2 (1,8)	13 (10)
Azitromicina	8 (2,6)	5 (4,6)	2 (1,6)
Acetil-espiramicina	2 (0,6)	10 (9,2)	2 (1,6)
Diacetil-midecamicina	7 (2,3)	—	1 (0,7)
Espiramicina	7 (2,3)	1 (0,9)	—
Eritromicina	2 (0,6)	1 (0,9)	4 (3)
Otros	3 (0,9)	1 (0,9)	4 (3)
TOTAL	303 (100)	108 (100)	130 (100)

Se detectó un descenso en la prescripción a medida que aumentaba la edad de los pacientes, a pesar de la mayor prevalencia de patología sistémica entre los mayores de 70 años (el 39,1% presentaba alguna patología frente al 9,9% de los pacientes menores de 30 años). Así mismo, se observó una correlación inversa estadísticamente significativa entre la frecuencia de prescripción de antibióticos y los años de experiencia del profesional (Figura 2).

► **Figura 2.** Prescripción de antibióticos antes y después de la exodoncia en relación a los años de experiencia del profesional.



Se prescribieron antibióticos en un porcentaje sensiblemente inferior al referido por otros autores⁹⁸. Este resultado puede justificarse en parte debido a que el número de intervenciones realizadas en pacientes menores de 30 años (franja etaria en la que se pautan más antibióticos) apenas representó la quinta parte del total (21,5%). La razón fundamental para la indicación del antibiótico fue la presencia de signos clínicos de infección (fístulas y abscesos), coincidiendo este hallazgo con los de otros estudios⁹⁹, pero en el 5,8% de los casos la razón principal fue la dificultad de la exodoncia, motivo que no se refleja en la mayoría de los trabajos revisados. El uso de antibióticos en pacientes “de riesgo” todavía constituye un tema controvertido^{98,100,101}, lo que podría justificar algunos de nuestros hallazgos. Una variable que condicionó la prescripción de antibióticos fue la experiencia de los profesionales; en este sentido, algunos autores han descrito una disminución de la administración de antibióticos al aumentar el conocimiento de la patología oral por parte de los profesionales^{102,103} y después de recibir una formación específica¹⁰⁴.

En resumen, los criterios de prescripción de antibióticos en pacientes sometidos a exodoncias presentan una gran variabilidad entre profesionales, al igual que ocurre en otros países de nuestro entorno^{98,105-107}. La presencia de abscesos sigue siendo el principal argumento para la prescripción, frente a otras consideraciones como la existencia de enfermedades sistémicas.

A la vista de estos resultados, consideramos necesario unificar criterios sobre el uso racional de antibióticos en Odontología, basándose especialmente en su eficacia ante diferentes situaciones clínicas y adaptándose a las características individuales de cada paciente.

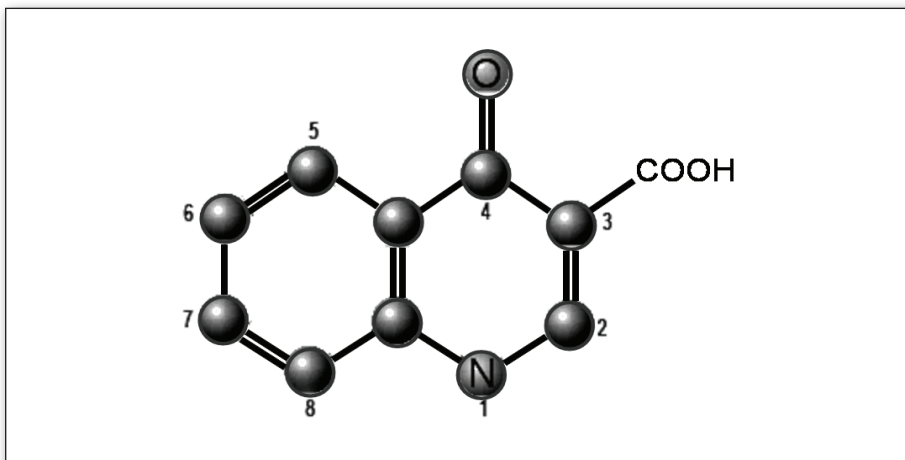
1.3. Características generales de las quinolonas

Desde el punto de vista químico-estructural el Moxifloxacino es un antibiótico perteneciente al grupo de las quinolonas. Las quinolonas son derivados sintéticos obtenidos a partir de la cloroquina. El primer representante de este grupo empleado como agente antiinfeccioso fue el ácido nalidíxico (1-8 naftiridina), sintetizado por Lesher en 1962¹⁰⁸. Aunque desde ese momento se desarrollaron nuevas quinolonas de síntesis, el mayor logro cualitativo se produjo a finales de los años 70 debido a las modificaciones que se introdujeron en el núcleo de la molécula de la 4-quinolona, que permitieron el desarrollo de un gran número de antimicrobianos, cada vez con un espectro antibacteriano más amplio, mejor biodisponibilidad y mayor tolerabilidad (anexo).

Estructura química y clasificación

Aunque la estructura de las quinolonas no es idéntica, comparten un esqueleto tipo, formado por un doble anillo con un nitrógeno en la posición 1, un radical oxo en la posición 4 y un grupo carboxilo en la posición 3 (Figura 3). Las diferencias estructurales entre las distintas quinolonas radican tanto en el número y posición de los átomos de nitrógeno, como en las cadenas laterales y átomos de flúor que presenten en su estructura.

► **Figura 3.** Estructura básica de las quinolonas.



Su potencia de acción y espectro bacteriano aumentan de manera significativa cuando incorporan un átomo de flúor en la posición 6. Además, los sustituyentes metilo en el grupo piperacínico mejoran su biodisponibilidad oral y un grupo metoxi en la posición 8 mejora su actividad frente a anaerobios (moxifloxacino y gatifloxacino)¹⁰⁹.

Al igual que las cefalosporinas, las quinolonas pueden clasificarse en generaciones¹¹⁰. Las de primera generación (ácido nalidíxico, ácido pipemídico), poco utilizadas en la actualidad, son activas frente a enterobacterias y algunos Gram-negativos y son prácticamente inactivas frente a Gram-positivos, patógenos atípicos y anaerobios. Alcanzan concentraciones bajas en suero, su distribución sistémica es escasa y sólo se recomiendan para el tratamiento de algunas infecciones urinarias. Cuando se sintetizan quinolonas que incorporan un átomo de flúor en la posición 6, se cambia su denominación por “fluoroquinolonas”. Las de segunda generación (norfloxacino) presentan mayor actividad frente a Gram-negativos, incluida la *Pseudomonas aeruginosa*, son activas frente a algunos patógenos atípicos, pero tienen moderada actividad frente a Gram-positivos y prácticamente nula frente a anaerobios. Las concentraciones en suero y muchos tejidos son bajas, por lo que no se emplean en infecciones sistémicas. Las de tercera generación (ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino) mantienen las características de las de la segunda, pero además tienen una mayor actividad frente a Gram-positivos y patógenos atípicos. Por sus propiedades farmacocinéticas, las de tercera y cuarta generación están indicadas en el tratamiento de infecciones sistémicas. En las de cuarta generación (moxifloxacino) mejora la actividad frente a Gram-positivos y además son eficaces frente a anaerobios¹¹¹.

Farmacocinética y farmacodinamia

La quinolonas se absorben bien tras la administración oral, siendo su biodisponibilidad de buena a excelente (en casi todos los casos superior al 50% y en algunos cercana al 100%). Los niveles séricos tras la administración oral son parecidos a los que se alcanzan por vía intravenosa, lo que posibilita la terapia secuencial. Las

concentraciones séricas máximas son bajas en el caso del ácido nalidíxico, ácido pipemídico y norfloxacin, frente a 2-7 mg/l que alcanzan las de tercera y cuarta generación. La unión a proteínas plasmáticas es baja, en general entre el 20 y el 40%; se unen principalmente a la albúmina¹¹².

La vida media plasmática varía de 1,5 a 17 horas. Las fluoroquinolonas se distribuyen ampliamente por el organismo; el volumen de distribución es alto, en muchos casos superior al volumen total de agua del cuerpo, lo que supone que alcanzan concentraciones intracelulares elevadas. Su concentración en tejido prostático, bilis, pulmón, neutrófilos y macrófagos es superior a la sérica. La concentración en líquido cefalorraquídeo es en general inferior a la mitad de la concentración sérica.

La vía de excreción puede ser mayoritariamente renal (ácido pipemídico, ofloxacin, levofloxacin), por vías no renales (moxifloxacin) o mixta (norfloxacin, ciprofloxacino). Todos estos parámetros farmacocinéticos se detallan en la Tabla 9.

► **Tabla 9.** Parámetros farmacocinéticos de las quinolonas más utilizadas en España.

Compuesto	Dosis Oral (mg)	C _{max} (mg/l)	t _{1/2} (h)	Biodisp. (%)	Vd. (l/kg)	Er. (%)*	Metab. (%)
Ácido pipemídico	400	4,0	3,0	93	1,4-2,0	75	-
Norfloxacin	400	1,5	3,3	40-60	0,6	30-50	20
Ciprofloxacino	500	2,5	3,6	70-75	2,0-3,0	60-70	30
Ofloxacin	400	4,0	5,0	>95	1,2-1,4	90	3
Levofloxacin	500	5,0	7,0	>95	1,4	80	5
Moxifloxacin	400	3,0	13,0	90	3,0	40	50

C_{max}: concentración máxima en suero; t_{1/2}: tiempo de semivida plasmática; Biodisp: biodisponibilidad; Vd: volumen de distribución; Er: excreción renal; Metab: metabolismo.

* Porcentaje de la dosis acumulada en orina a las 24 horas.

Las quinolonas pueden presentar interacciones con otros fármacos. Cuando entre las 2-4 horas después de su administración oral se ingieren productos que contienen cationes del tipo del calcio, aluminio, magnesio, hierro o cinc, como antiácidos, suplementos nutricionales, suplementos minerales o multivitamínicos o sucralfato, la

concentración sérica de las quinolonas puede reducirse un 25-90%. Las quinolonas pueden incrementar el efecto anticoagulante de la warfarina y los niveles séricos de cafeína, ciclosporina y teofilina. También pueden aumentar el riesgo de convulsiones y de estimulación del sistema nervioso central, si se administran concomitantemente con antiinflamatorios no esteroideos. Además pueden provocar hipoglucemia y/o hiperglucemia en pacientes que reciben antidiabéticos orales o insulina¹¹³.

La actividad de las quinolonas depende de su concentración; en consecuencia, para predecir la respuesta antimicrobiana, y en último caso el éxito clínico, resulta de especial relevancia el cociente de la Concentración Máxima en Suero (C_{max}) y de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI). Este cociente C_{max}/CMI debe ser superior a 10 para obtener la máxima eficacia clínica y la menor selección de resistencia. Otro parámetro farmacodinámico importante es el Cociente del Área bajo la Curva de concentración sérica-tiempo (ABC) y la CMI (ABC/CMI), que debe ser mayor de 125¹¹⁴.

Espectro de actividad

Las fluoroquinolonas son claramente más activas frente a bacterias Gram-negativas que las quinolonas de primera generación, como el ácido nalidíxico o el ácido pipemídico. Además, presentan actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* y frente a bacterias Gram-positivas, aunque en diferentes grados. Frente a Gram-negativos, la más potente es el ciprofloxacino. El levofloxacino y sobre todo el moxifloxacino tienen netamente aumentada su actividad frente a Gram-positivos. El moxifloxacino es además activo frente a anaerobios, una población bacteriana frente a la que otras quinolonas tienen actividad limitada¹¹⁵. Algunas fluoroquinolonas también son activas frente a determinadas micobacterias como *Mycobacterium tuberculosis*.

La Concentración Mínima Bactericida (CMB) de las quinolonas es 1-4 veces la CMI. Tienen un efecto post-antibiótico de 1 a 3 horas, dependiendo del microorganismo concreto y de la quinolona que tiende a ser mayor al aumentar la concentración del antimicrobiano y la duración de la exposición al mismo.

Mecanismos de acción y resistencia

Las bacterias se enfrentan a un gran problema topológico ya que en su mayoría miden 2 μm de longitud por 1 μm de ancho, teniendo que contener en su interior ADN de doble cadena de 1300 μm de longitud. Como ocurre con otros antibióticos, el mecanismo de acción de las quinolonas es complejo. Actúan en el ADN cromosómico bacteriano, uniéndose a algunas de las topoisomerasas e inhibiendo su acción^{116,117}. Las topoisomerasas son enzimas que participan en el proceso de síntesis del ADN, por desenrollamiento y enrollamiento del ADN cromosómico, manteniendo los cromosomas en un estado de superespiral. En las bacterias Gram-negativas, inhiben principalmente la ADN-girasa, cuya función primordial es mantener un nivel de enrollamiento del ADN que facilite el movimiento hacia los complejos que se forman en la replicación y la transcripción. También libera enrollamientos negativos en un proceso dependiente de ATP. En la girasa, las quinolonas interaccionan con aminoácidos de las alfa-hélices cercanas a la tirosina del centro activo, que está implicado en la rotura del ADN. En las bacterias Gram-positivas, la diana principal es la topoisomerasa IV, que actúa separando las hebras de ADN tras cada replicación. También tiene una actividad relajante sobre la cadena de ADN¹¹⁸.

Un paso importante en el mecanismo de acción de las quinolonas es la formación de un complejo quinolona-enzima-ADN que contiene fragmentos de ADN. La unión de una quinolona a la ADN-girasa provoca un cambio conformacional en el complejo girasa-ADN responsable de la inhibición de la enzima¹¹⁹. La topoisomerasa IV formaría complejos similares a los que se forman con la girasa.

La acción de las quinolonas sobre las topoisomerasas, aunque necesaria, no explica por sí sola su acción bactericida. Deben tener lugar acontecimientos posteriores, cuyo funcionamiento íntimo por el momento se desconoce.

El mecanismo más importante de resistencia es la alteración de su diana^{117,120}; las más habituales tienen lugar en alguna de las subunidades de la ADN-girasa o de la topoisomerasa IV. Las mutaciones en *gyrA*, el gen que codifica la subunidad A de la ADN-girasa, son el mecanismo más común en Gram-negativos, mientras que las mutaciones en *parC*, el gen que codifica la subunidad C de la topoisomerasa IV,

constituyen el mecanismo más frecuente en Gram-positivos. Sin embargo, en el caso específico de algunas quinolonas (gemifloxacino y esparfloxacino), las mutaciones en *gyrA* de Gram-positivos parecen representar el principal mecanismo de resistencia. También se han observado mutaciones que afectan a la subunidad B de la ADN-girasa y a la subunidad E de la topoisomerasa IV, pero mucho menos habituales, y con frecuencia secundarias a mutaciones en otras subunidades. Las mutaciones suelen darse en una región concreta de esos genes que se denomina QRDR (región determinante de la resistencia a quinolonas) y que en *gyrA* está entre los aminoácidos 67 y 106. Determinados cambios en los aminoácidos en la QRDR alteran la estructura del punto al que se unen las quinolonas en el complejo ADN-girasa y la resistencia se debe a la disminución de la afinidad de la quinolona por dicho complejo¹²¹.

En bacterias Gram-negativas se han descrito resistencias de bajo nivel por alteraciones en las porinas que hay en la membrana externa. Recientemente, se ha constatado que la sobreexpresión de bombas de expulsión activa también puede ocasionar resistencia a las quinolonas tanto en Gram-positivos como en Gram-negativos. En una misma cepa pueden coexistir varios mecanismos de resistencia¹²². Sólo se ha constatado la existencia de resistencia transferible mediada por plásmidos en cepas de *Klebsiella pneumoniae*¹²³.

Indicaciones clínicas y dosificación

Las quinolonas (principalmente las fluoroquinolonas) se recomiendan para el tratamiento de una gran variedad de infecciones, tanto en el medio hospitalario como en el ámbito extra-hospitalario.

Infecciones del tracto urinario

Debido a su actividad frente a enterobacterias -las principales causantes de las infecciones urinarias- y puesto que algunas presentan eliminación renal, las quinolonas se han utilizado con éxito en este tipo de infecciones; particularmente en el tratamiento de pacientes con cistitis aguda no complicada y pielonefritis no complicada¹²⁴. También han resultado muy eficaces para la profilaxis de infecciones

recurrentes^{125,126}. En infecciones urinarias complicadas, con frecuencia causadas por bacilos Gram-negativos resistentes a antibióticos -incluida *Pseudomonas aeruginosa*- se consideran uno de los tratamientos de primera elección. En este ámbito, el problema ha sido la aparición de resistencias¹²⁷. Además, son muy útiles en pacientes hospitalizados por infecciones urinarias, por la posibilidad de reemplazar la terapia intravenosa por la vía oral, con la subsiguiente reducción del tiempo de hospitalización y de los costes derivados. Las fluoroquinolonas se concentran en el tejido prostático, con niveles inferiores en el líquido prostático; la prostatitis es una infección difícil de tratar, ya que muchos antibióticos no penetran bien en el tejido prostático. Con la administración de quinolonas durante 4-6 semanas se han obtenido porcentajes de curación del 65-90%¹²⁴.

Enfermedades de transmisión sexual

Al igual que sucede en el ámbito de la Odontología, su tratamiento suele ser empírico y ambulatorio. Varias fluoroquinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino, etc.) han demostrado su eficacia en el tratamiento de uretritis, cervicitis gonocócica no complicada, infecciones gonocócicas rectales y en faringitis gonocócica. La aparición y expansión de gonococos resistentes a fluoroquinolonas empieza a limitar su uso en algunas áreas^{128,129}.

Infecciones gastrointestinales y abdominales

Los primeros ensayos al respecto, demostraron una excelente actividad *in vitro* frente a los principales patógenos causantes de gastroenteritis (*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Escherichia coli*, *Campylobacter* spp., etc.). Además, algunas quinolonas alcanzan en el intestino niveles muy superiores a los séricos y una parte se elimina por bilis. En base a estas características, se han utilizado con buenos resultados para tratar los casos de gastroenteritis que requieren tratamiento antibiótico. Sin embargo, han surgido problemas de resistencia, sobre todo con *Campylobacter* spp.¹³⁰; actualmente, más de la mitad de las cepas que se aíslan en España son resistentes a quinolonas¹³¹. Se han empleado para prevenir la diarrea del viajero con buenos resultados¹³² y en pacientes con cirrosis se han mostrado eficaces para prevenir la peritonitis bacteriana espontánea¹³³.

Infecciones óseas

Las fluoroquinolonas, por su amplio espectro de acción y sus propiedades farmacocinéticas, permiten realizar terapias extra-hospitalarias que conllevan reducción de costes y mejoran la calidad de vida de los pacientes. La experiencia clínica acumulada, sobre todo con ciprofloxacino, y su bioseguridad, la convierten en una de las mejores opciones terapéuticas contra las osteomielitis crónicas¹³⁴. En las producidas por enterobacterias hay quien las considera fármacos de primera elección, mientras que son alternativas en las ocasionadas por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, por los problemas inherentes a la aparición de resistencias durante el tratamiento.

Infecciones del tracto respiratorio

En el tratamiento de la neumonía nosocomial, causada habitualmente por bacilos Gram-negativos, se han obtenido buenos resultados clínicos, especialmente en las producidas por enterobacterias¹³⁵. A pesar de que algunas quinolonas se han empleado con éxito en el tratamiento de infecciones respiratorias extra-hospitalarias, desde algunos foros no se recomienda su utilización en estos casos, para reducir la posibilidad de generación de resistencias¹³⁶.

Actualmente, quinolonas como levofloxacino y moxifloxacino, son eficaces frente a la gran mayoría de los agentes responsables de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) (*Streptococcus pneumoniae*, tanto sensible como resistente a beta-lactámicos y macrólidos, *Haemophilus influenzae*, *Moxarella catarrhalis* y microorganismos atípicos como especies de *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*). Además de su espectro microbiológico, presentan una excelente penetración en tejidos del aparato respiratorio y alcanzan altas concentraciones en los macrófagos alveolares¹³⁷. En consecuencia, se han utilizado en el tratamiento de NAC y en la exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), entre otras infecciones respiratorias. En estudios clínicos comparativos, se han obtenido resultados en la NAC similares a los de los antibióticos clásicos¹³⁸. Por tal motivo se consideran antibióticos de elección en algunos supuestos de la NAC en diferentes guías clínicas^{139,140}. Si bien el papel

que desempeña el tratamiento antibiótico en las exacerbaciones de la EPOC sigue siendo objeto de controversia, se ha demostrado que atenúa los síntomas y disminuye la duración de las recaídas. Con las quinolonas de mayor actividad frente a neumococo (levofloxacin y moxifloxacin), se han obtenido en ensayos clínicos resultados al menos similares a los de los antibióticos con los que se comparaban. En algunas guías de consenso figuran como uno de los tratamientos de elección^{141,142}. En la sinusitis aguda, las nuevas fluoroquinolonas, con actividad superior frente a neumococo, también han demostrado ser eficaces¹⁴³. En la otitis externa maligna, causada por *Pseudomonas aeruginosa*, las quinolonas son en la actualidad uno de los tratamientos de elección¹⁴⁴.

Infecciones sistémicas graves. Fiebre en pacientes neutropénicos

En pacientes con bacteriemia se recomienda el tratamiento con ciprofloxacino y ofloxacino, sobre todo en las causadas por enterobacterias y en menor medida en las ocasionadas por *Pseudomonas aeruginosa*^{145,146}. La combinación de un beta-lactámico con un aminoglucósido constituye una de las terapias empíricas más eficaces y utilizadas en pacientes neutropénicos febriles, pero presenta los inconvenientes de ototoxicidad y nefrotoxicidad de los aminoglucósidos. En estos pacientes se han testado las quinolonas como terapia alternativa y la combinación ciprofloxacino-tobramicina resultó al menos tan segura y eficaz como la de piperacilina-tobramicina^{146,147}.

El ciprofloxacino y el ofloxacino constituyen el tratamiento de elección en la fiebre tifoidea, donde se han mostrado al menos tan eficaces como otros antibióticos tradicionales, aunque se han detectado aislamientos esporádicos de *Salmonella typhi* resistentes a fluoroquinolonas¹⁴⁸.

Resistencias

Como ocurre con la mayoría de los antimicrobianos, la generación y la extensión de resistencias a las quinolonas dependerán del patógeno (que sea filogenéticamente más o menos sensible), del antibiótico (que sea más o menos activo), del lugar de la infección, de la carga bacteriana (a mayor carga bacteriana mayor probabilidad

de aparición y posterior selección de mutantes resistentes), de la integridad de los mecanismos de defensa del hospedador y de la dosis utilizada (adecuada o baja), entre otros factores. Hay una relación inversa entre la concentración de quinolona y la selección de mutantes resistentes, por lo que nunca se debería infradosificar. En general, cuanta más actividad tiene una quinolona más tarda en aparecer la resistencia clínica¹⁴⁹.

La resistencia se establece en varias etapas. La primera mutación espontánea suele expresarse con escasa frecuencia, aunque ésta varía entre especies. Por lo tanto, puede intuirse que las resistencias surgirán fundamentalmente en el tratamiento de infecciones por bacterias que no sean filogenéticamente muy sensibles a la quinolona empleada (ej. *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) y/o localizadas en focos de difícil acceso para el antibiótico. En relación a estas circunstancias, en un estudio multicéntrico realizado en nuestro país, el 23% de los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* fueron resistentes a ciprofloxacino¹⁵⁰. Las mutaciones que provocan resistencia no repercuten por igual en todas las quinolonas; en Gram-positivos, la resistencia a las nuevas quinolonas (que tienen mayor actividad específica frente a Gram-positivos) requiere 2 mutaciones; en consecuencia, se recomienda emplear estas quinolonas en detrimento de las de escasa actividad frente a neumococo (ej. ciprofloxacino y ofloxacino), ya que sería más probable que seleccionen cepas con una primera mutación, en las que a su vez sería más fácil seleccionar una segunda mutación que confiriese resistencia a todas las demás¹²⁰.

Efectos adversos

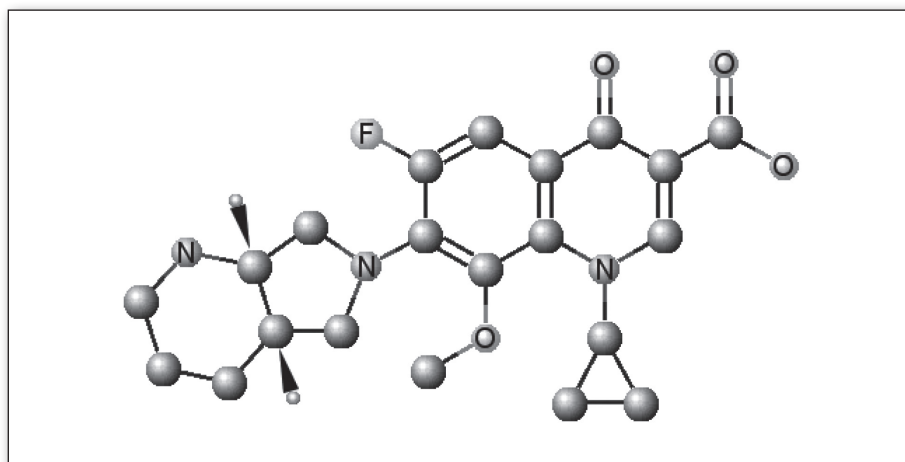
Aunque las quinolonas de uso clínico son bien toleradas y seguras, se han comunicado ciertos efectos adversos comunes a esta familia de antibióticos¹⁵¹. Por su acción sobre los cartílagos de conjunción están contraindicadas en niños y embarazadas. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (3-17%) y del sistema nervioso central (1-10%). Los trastornos gastrointestinales consisten en náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, mientras que en relación al sistema nervioso pueden provocar dolor de cabeza, vértigo, mareos, somnolencia, confusión,

insomnio, fatiga, agitación y temblores. A nivel cutáneo, se han descrito exantemas, reacciones de fotosensibilidad y prurito¹⁵². Otros efectos adversos son el alargamiento del intervalo QT en el electrocardiograma, que puede precipitar arritmias ventriculares fatales, y la rotura de tendones¹⁵³. Se han retirado del mercado algunas quinolonas y otras ni siquiera han llegado a comercializarse por problemas de fototoxicidad (clinafloxacino), toxicidad hepática (trovafloxacino) o cardíaca (grepafloxacino).

1.4. El moxifloxacino

El Moxifloxacino (MXF), es una quinolona de cuarta generación que pertenece a la familia de las fluoroquinolonas. Ha sido desarrollada por Bayer Healthcare AG (BAY 12-8039) e introducida en el mercado español en el año 2000 (código de autorización 62829 con fecha 22.11.99) (anexo)¹⁵⁴. Presenta una estructura molecular caracterizada por un grupo 8-metaxol, que lo diferencia de las fluoroquinolonas predecesoras (Figura 4)¹⁵⁵.

► **Figura 4.** Estructura de la molécula de Moxifloxacino.

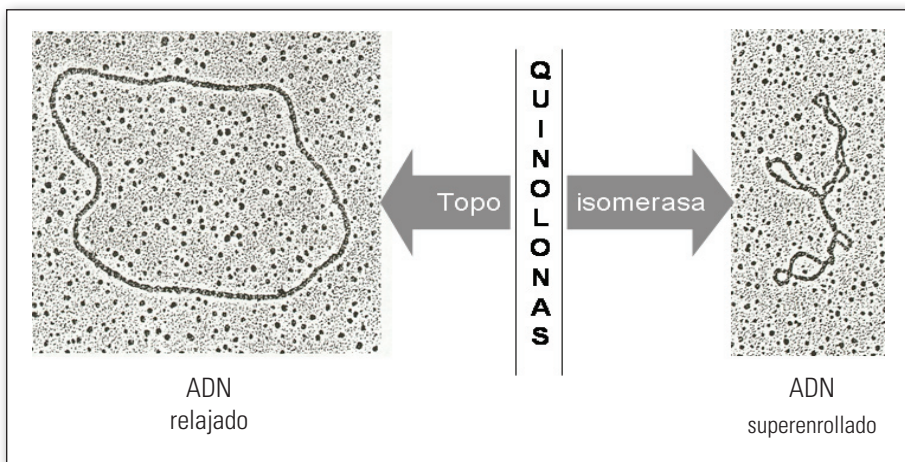


Mecanismo de acción

Al igual que otras quinolonas, el MXF ejerce su actividad bactericida uniéndose a las topoisomerasas bacterianas (II y IV) y bloqueándolas (Figura 5). Las topoisomerasas son enzimas que controlan el enrollamiento y desenrollamiento del ADN bacteriano. El enrollamiento permite a la larga molécula de ADN “empaquetarse” dentro de la célula bacteriana. Esta estructura fuertemente empaquetada debe desenrollarse para permitir la replicación, transcripción y reparación del ADN. La inhibición de la actividad de estas enzimas impide a la célula bacteriana producir las proteínas necesarias para

su reparación, crecimiento y reproducción. Una inhibición prolongada conducirá así a la muerte de la célula (Figura 5)¹⁵⁶.

► **Figura 5.** Mecanismo de acción de las quinolonas.



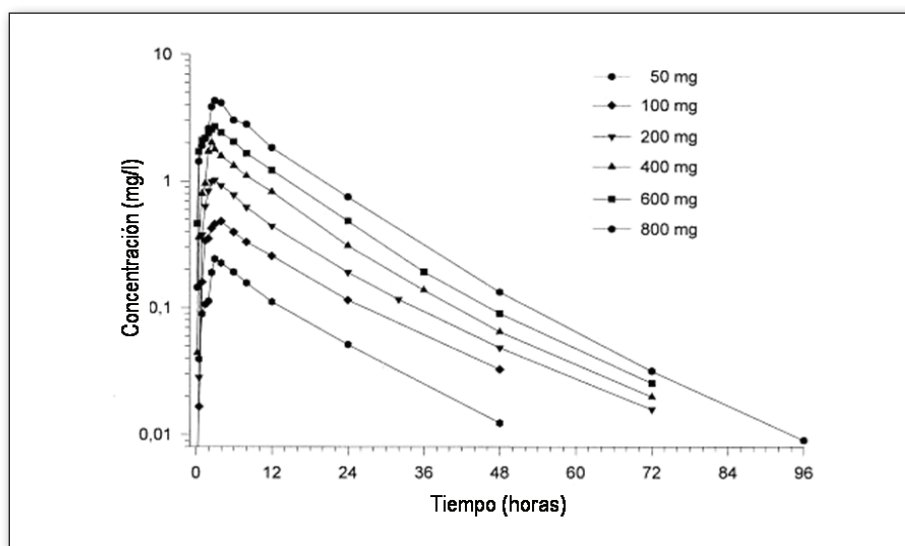
La topoisomerasa II constituye la diana preponderante al actuar sobre microorganismos Gram-negativos, mientras que en los microorganismos Gram-positivos el MXF inhibe las 2 topoisomerasas. Este mecanismo de "doble diana" del MXF en bacterias Gram-positivas contrasta con el mecanismo de "diana única" de la mayoría de fluoroquinolonas¹⁵⁷.

Perfil farmacocinético

Absorción y Distribución

Tras su administración oral, el MXF se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, sin sufrir un metabolismo significativo de primer paso. La biodisponibilidad absoluta de 1 dosis de MXF es casi completa (aproximadamente del 90%). Tras 1 dosis única de 400 mg se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 3,1 mg/l a las 0,5-4 horas de su administración (Figura 6)¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

► **Figura 6.** Concentraciones plasmáticas medias de Moxifloxacino después de dosis de 50-800 mg del fármaco administradas oralmente (Adaptado de Müller et al, 1999¹⁵⁸).



En estudios de dosis múltiples, las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas de MXF fueron de 3,2 mg/l y 0,6 mg/l, respectivamente. Las concentraciones estables se alcanzaron a los 3 días del inicio del tratamiento¹⁶¹. La tasa de absorción no se ve influenciada por los alimentos, incluidos los productos lácteos, aunque retrasan ligeramente la velocidad de absorción¹⁶¹⁻¹⁶³. La farmacocinética del MXF es lineal tras la administración de dosis únicas en el rango de 50-800 mg, y de monodosis diarias de hasta 600 mg durante 10 días^{157,162}.

El MXF presenta una baja tasa de unión a proteínas plasmáticas, estimándose en un 40-42%. Tiene un elevado volumen de distribución en el estado de equilibrio, de aproximadamente 2 l/kg. El fármaco posee una importante capacidad de penetración en los líquidos corporales y en los tejidos, incluyendo la saliva, los fluidos intersticiales y los pulmones (especialmente en los macrófagos alveolares)¹⁶⁴. Las concentraciones alcanzadas en estos tejidos superan la CMI_{90} requerida por los patógenos más importantes del tracto respiratorio y son superiores a las que consiguen otras fluoroquinolonas. Alcanza altas concentraciones intracelulares, adecuadas para inhibir los patógenos respiratorios atípicos¹⁶⁵. El MXF ha demostrado una penetración eficaz en

los compartimentos intersticiales en voluntarios sanos; las concentraciones obtenidas en el líquido de ampollas cutáneas fueron 2 veces superiores a las concentraciones séricas alcanzadas 24 horas después de la administración de 1 dosis única de 400 mg tanto por vía oral como intravenosa¹⁵⁸. Se ha demostrado una buena penetración del MXF en los tejidos sinusales; en pacientes con sinusitis crónica, tras la administración oral durante 5 días, se obtuvieron concentraciones del fármaco en mucosa del seno maxilar superiores a las plasmáticas, con variaciones entre un máximo de 7,47 mg/kg a las 3 horas y 1,25 mg/kg a las 36 horas de su administración. Se ha constatado un comportamiento similar en mucosa etmoidal anterior y en tejido de pólipos nasales¹⁶⁶. En estudios realizados en animales, el MXF administrado por vía oral atravesó la barrera placentaria y se excretó en leche de ratas, y alcanzó una buena penetración en el líquido cefalorraquídeo en conejos^{167,168}.

Se ha corroborado que la edad avanzada y el sexo no afectan significativamente a la distribución del MXF tras el ajuste de los parámetros farmacodinámicos según el peso corporal¹⁶⁹.

Metabolismo y Excreción

El MXF es eliminado por conjugación y da lugar a 2 metabolitos, N-sulfato y acilglucurónido. La buena correlación observada entre los resultados microbiológicos y los obtenidos por cromatografía de alta resolución, indican que los metabolitos carecen de actividad antimicrobiana¹⁷⁰. El fármaco no se metaboliza por el sistema del citocromo P450 lo que, a diferencia de otras quinolonas, reduce el riesgo de interacciones farmacológicas¹⁶³.

Se elimina del plasma con una semivida terminal de aproximadamente 12 horas. La depuración corporal total media aparente tras 1 dosis de 400 mg oscila entre 179 y 246 ml/min. Tras la administración de 1 dosis de 400 mg de MXF, se recupera hasta un 96% en orina y en heces. Cerca del 44% se recupera como fármaco inalterado (un 25% en heces y un 19% en orina). Las vías de eliminación del MXF están equilibradas, no dependiendo exclusivamente de la función renal o de la hepática¹⁷¹; por ello, el riesgo de acumulación se reduce en caso de insuficiencia renal o hepática. En pacientes

voluntarios con aclaramiento de creatinina $<1,8$ a $>5,4$ l/h/1,73 m², la disfunción renal no alteró el aclaramiento de MXF tras 1 toma única de 400 mg. Sin embargo, el aclaramiento renal disminuyó en función del aclaramiento de creatinina; por tanto se recomienda no reducir la dosificación de MXF en pacientes con estos niveles de insuficiencia renal^{161,170}.

Tolerabilidad

El MXF (en dosis únicas de 50-800 mg o dosis múltiples de hasta 600 mg, 1 vez al día durante 10 días) no ocasionó alteraciones clínicas relevantes en las constantes vitales, los parámetros hematológicos, la bioquímica sanguínea, o el ECG en voluntarios sanos¹⁷¹.

En series de pacientes tratados con MXF (fundamentalmente a dosis de 400 mg/día), se describieron efectos adversos en su mayoría leves y transitorios, obligando a interrumpir el tratamiento en el 3,8% de los casos. Los resultados mostraron una incidencia y tipología de efectos secundarios similar a los de los antibióticos utilizados como controles positivos. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron náuseas, diarrea, cefaleas y mareo. La incidencia de acontecimientos adversos graves en el conjunto de pacientes tratados con MXF fue similar a la de los tratados con fármacos de comparación¹⁷²⁻¹⁷⁴. Raramente se han descrito las siguientes reacciones adversas: hiperglucemia, hiperlipidemia, aumento de la protrombina, alucinaciones, despersonalización, descoordinación, ictericia, vasodilatación, hipotensión, tendinitis y piel seca^{161,173,174}. En nuestro país hay documentado al menos un deceso por fallo cardíaco tras la administración de MXF¹⁷⁵.

Interacciones farmacológicas

Como ocurre con otras quinolonas, la ingestión concomitante de MXF y de antiácidos, complementos minerales o multivitamínicos, puede alterar la absorción del fármaco debido a la formación de quelatos con los cationes multivalentes contenidos en estas preparaciones. La biodisponibilidad del MXF también disminuye si se administran simultáneamente antiácidos o preparados de hierro, reduciendo las concentraciones plasmáticas hasta un 45% y un 59% respectivamente^{176,177}. Sin

embargo, la administración del antiácido 2 horas antes o 4 horas después del MXF, no modifica significativamente su absorción¹⁷⁷.

A diferencia de lo que ocurre con otras quinolonas, no se ha constatado ninguna interacción clínica significativa del MXF con^{163,178}:

- Warfarina: no hay constancia de interacción en el tiempo de protrombina y otros parámetros de la coagulación.
- Digoxina: la administración simultánea con digoxina no altera significativamente la farmacocinética de ambos fármacos.
- Probenecid: no se observaron efectos significativos sobre el aclaramiento corporal total y renal del MXF.
- Teofilina: el MXF no altera los niveles de teofilina (y viceversa). Por lo tanto, no se precisan recomendaciones con respecto a la dosificación de teofilina.
- Antidiabéticos: no se observaron interacciones clínicamente relevantes entre glibenclamida y MXF.

Actividad *in vitro*

El espectro de acción del MXF es similar al de las quinolonas precursoras, aunque mejora su actividad frente a microorganismos Gram-positivos y atípicos¹⁷⁹.

Bacterias Gram-positivas

El MXF es muy activo contra *Streptococcus pneumoniae*^{179,180}. En un estudio realizado en aislamientos, que incluían cepas altamente resistentes a penicilina, se obtuvo una $\text{CMI}_{90} = 0,125 \text{ mg/l}$; esta actividad antibacteriana resultó 5 veces superior a la de levofloxacino. El MXF también es muy activo frente a estafilococos ($\text{CMI}_{90} = 0,06$ a $0,13 \text{ mg/l}$) y *Mycobacterium tuberculosis* ($\text{CMI}_{90} = 0,5 \text{ mg/l}$)¹⁸¹⁻¹⁸³.

Bacterias Gram-negativas

El MXF ha demostrado una importante actividad frente a bacterias Gram-negativas responsables de infecciones de las vías respiratorias, como *Haemophilus*

influenzae, *Moxarella catarrhalis* y *Klebsiella pneumoniae*^{182,184,185}. Su espectro incluye también bacterias resistentes a ampicilina, ceftazidima, bacterias productoras de beta-lactamasas y ha mostrado una actividad moderada frente a *Pseudomonas*^{182,184,186}.

Gérmenes Atípicos

Se han obtenido resultados satisfactorios frente a microorganismos como *Legionella* spp. (CMI₉₀= 0,06 mg/l), *Mycoplasma* spp. (CMI₉₀= 0,03-0,25 mg/l) y *Chlamydia pneumoniae* (CMI₉₀= 0,12 mg/l)¹⁸⁷⁻¹⁸⁹.

Anaerobios

En una serie de 410 aislamientos anaerobios se obtuvo sensibilidad bacteriana frente a MXF en los géneros: *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Prevotella* spp., *Peptostreptococcus* spp., así como *Propionibacterium acnes* y algunas cepas de *Bacteroides* spp.^{184,187,189}.

Al aumentar el tamaño del inóculo de 10⁴ a 10⁶ UFC (Unidades Formadoras de Colonias) no se modificaron los valores de las CMI de la mayoría de las cepas investigadas, salvo en algunas de *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Serratia marcescens*¹⁵⁵.

Las CMB del MXF coincidieron con las CMI o se diferenciaron sólo en una dilución¹⁵⁵. Comparado con otros antibióticos, el MXF demostró una mayor acción bactericida frente a gérmenes Gram-positivos como *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. A concentraciones bioequivalentes, el MXF eliminó las cepas testadas con mayor rapidez y eficacia que otras quinolonas, claritromicina y cefuroxima¹⁹⁰. La intensidad de la acción del MXF aumenta de forma proporcional a la dosis, a diferencia de lo que ocurre con otros antimicrobianos con los que se ha comparado, como penicilina G, amoxicilina, cefuroxima y claritromicina. En el caso de los beta-lactámicos, aún aumentando la dosis hasta 4-8 veces su CMI, no se potencia su efecto bactericida. El hecho de que la capacidad de eliminación de gérmenes

dependa de la concentración del antibiótico se ha considerado una ventaja para poder eliminar más bacterias en menos tiempo¹⁹⁰⁻¹⁹².

Actividad *in vivo*

La elevada actividad observada *in vitro* se confirmó en infecciones pulmonares experimentales inducidas en modelos animales (ratas y conejos). El MXF demostró una buena actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Streptococcus pneumoniae*^{181,193-196}.

Indicaciones

El MXF está indicado en el tratamiento de los siguientes procesos en pacientes adultos:

- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica.
- Neumonía adquirida en la comunidad excepto neumonía grave.
- Sinusitis bacteriana aguda.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos.

Las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad son difíciles de manejar, ya que su tratamiento suele ser empírico y las tasas de resistencia de los principales patógenos respiratorios aumentan progresivamente. Además, se ha sugerido que los patógenos implicados en el desarrollo de las infecciones respiratorias pueden estar cambiando, con mayor presencia de microorganismos como *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*.

Dosificación y administración

Adultos.- Salvo otra indicación médica se recomienda la siguiente dosificación: un comprimido (400 mg) de MXF 1 vez al día en todas las indicaciones. *Forma de administración.*- Los comprimidos deben ingerirse enteros con un vaso con agua, independientemente de las comidas. *Duración del tratamiento.*- La duración del tratamiento se determinará por la gravedad de la infección o la respuesta clínica:

EPOC, 5 días; NAC, 10 días; sinusitis aguda, 7 días; infecciones de la piel y tejidos blandos, 7 días. Se han realizado estudios clínicos con tratamientos de hasta 14 días.

Ancianos. - No se precisan ajustes de dosis en los ancianos.

Niños. - No se aconseja su uso.

Disfunciones hepáticas. - No se precisa ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática leve. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática grave.

Disfunción renal. - No se precisa ajuste de dosis en pacientes con cualquier grado de disfunción renal (incluso con un aclaramiento de creatinina de 30 ml/min/1,73 m²). No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes bajo tratamiento de diálisis.

Diferencias inter-étnicas. - No se precisa ajuste en diferentes grupos étnicos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al MXF o a cualquiera de los excipientes. Hipersensibilidad conocida a otros agentes quimioterápicos del grupo de las quinolonas. No administrar durante el embarazo y la lactancia. Está contraindicado en niños y adolescentes en fase de crecimiento.

Precauciones y advertencias

Se derivan de los efectos secundarios detectados. En primer lugar, el tratamiento con quinolonas puede provocar crisis epilépticas. El MXF debe utilizarse con precaución en pacientes donde se sospecha o conocen alteraciones del SNC que pueden predisponer a acceso o reducción del umbral convulsivo. Al no disponerse de datos farmacocinéticos/farmacodinámicos, en caso de disfunción hepática grave el MXF no se debe administrar en este grupo de pacientes. El MXF, al igual que otras quinolonas y macrólidos, ha demostrado prolongar el intervalo QT. Aunque el grado de esta prolongación QT es pequeño (1,2%), el MXF debe utilizarse con precaución en pacientes con síndromes congénitos o adquiridos de prolongación QT o en pacientes

con medicación concomitante conocida por prolongar el intervalo QT (ej. antiarrítmicos de clase I y clase III). El tratamiento con quinolonas puede producir inflamación y rotura de tendones, particularmente en pacientes de edad avanzada y en los tratados concomitantemente con corticosteroides. Al primer signo de dolor o inflamación, los pacientes deben interrumpir el tratamiento y guardar reposo de las extremidades afectadas. Con el uso de antibióticos de amplio espectro se ha informado sobre la presentación de casos de colitis pseudomembranosa; por lo tanto, en pacientes con diarrea severa asociada al uso de antibióticos es importante considerar este diagnóstico.

Presentación

La forma farmacéutica estándar consiste en comprimidos recubiertos que contienen 436,8 mg de hidrocloreuro de MXF, equivalentes a 400 mg de MXF. Existen 2 presentaciones de 5 y 7 comprimidos.

Referencias

El consumo de antibióticos en España

1. Cars O, Mölsted S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001;357:1851-3.
2. Merchant RJ, Schutze GE. A call for the judicious use of antibiotics. *J Ark Med Soc* 1999;96:216-20.
3. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002;8:278-82.
4. Alós L, Carnicero M. Consumo de antibióticos y resistencia bacteriana a los antibióticos: Algo que te concierne. *Med Clin (Barc)* 1997;109:264-70.
5. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avil I, Culebras E, Gómez M, López F y Grupo VIRA. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: Estudio VIRA 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:617-28.
6. González J, Ripoll MA, Prieto J. Automedicación con antibióticos. *Med Clin (Barc)* 1998;11:182-6.
7. Abrasolo E, Abecia LC, Bañares MT, Rada D. Dispensación y coste de antimicrobianos en España (1998-2000). *Rev Esp Quimioter* 2005;18:300-7.
8. Palop V, Melchor A, Martínez Mir I. Reflexiones sobre la utilización de antibióticos en atención primaria. *Aten Primaria* 2003;32:42-7.
9. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española del Medicamento. Campaña para el uso responsable de los antibióticos. <http://www.antibioticos.msc.es/>
10. Lázaro Bengoa E, Madurga Sanz M, de Abajo Iglesias FJ. Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985-2000. *Med Clin (Barc)* 2002;118:561-8.
11. Calvo C, Albañil MR, Sánchez M, Olivas A. Patrones de prescripción de antibióticos en atención primaria. ¿Usamos racionalmente los antibióticos en Pediatría?. *An Esp Pediatr* 2000;52:157-63.
12. Inglada Galiana L, Eiros Bouza JM, Ochoa Sangrador C, et al. Prescripción antibiótica en las infecciones respiratorias agudas del adulto: Su variabilidad e idoneidad en diez hospitales españoles. *Rev Clin Esp* 1999;199:59-65.
13. García Rodríguez JA (Coord.) y Grupo URANO. Informe acerca del uso de los antimicrobianos. Documento de consenso. Barcelona: Doyma eds., 1999.
14. Llor C, Reig R, Hernández S. Papel del factor demanda en la prescripción de antibióticos. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2003;21:61-2.
15. Grigoryan L, Haaier-Rysjamp FM, Burgerhof JG, et al. Self-medication with antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis* 2006;12:452-9.
16. Bradley CP. Uncomfortable prescribing decisions: A critical incident study. *BMJ* 1992;304:294-6.

Antibioterapia en Odontología

17. Machuca M, Espejo J, Gutiérrez L, Herrera J. Análisis de la prescripción antibiótica en una farmacia comunitaria. *Pharm Care Esp* 2000;2:411-9.
18. Bascones Martínez A, Aguirre Urizar JM, Bermejo Fenoll A, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones bacterianas odontogénicas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;9:363-76.

19. Bascones A, Manso FJ. Tratamiento de las infecciones orofaciales de origen bacteriano. En: Bascones A, Manso FJ. Infecciones orofaciales. Diagnóstico y tratamiento. Madrid: Avances Médico-Dentales eds., 1994:89-116.
20. Vallano A, Izarra A. Principios de terapéutica antimicrobiana. *Medicine* 2006;9:3196-203.
21. Bresco-Salinas M, Costa-Riu N, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Susceptibilidad antibiótica de las bacterias causantes de infecciones odontogénicas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:51-6.
22. Poveda-Roda R, Bagán JV, Sanchís-Bielsa JM, Carbonell-Pastor E. Uso de antibióticos en Odontoestomatología. Una revisión. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E186-92.
23. Liébana-Ureña J, González MP, Liébana MJ, Parra LE. Composición y ecología de la microbiota oral. En: Liébana-Ureña J. Microbiología Oral. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España eds., 2002:514-25.
24. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1-6.
25. Aguilar L, Jiménez MJ. La teoría unitaria en la etiopatogenia de la infección odontogénica. En: Bascones A, Noguerol B, Prieto J. Infecciones Odontogénicas en la Comunidad y Antibióticoterapia: Dos factores a sincronizar. Madrid: Adalia farma eds., 2006:25-36.
26. Brook I, Frazier EH, Gher ME. Aerobic and anaerobic microbiology of periapical abscess. *Oral Microbiol Immunol* 1991;6:123-5.
27. Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am* 2005;49:491-516.
28. Rega AJ, Aziz SR, Ziccardi VB. Microbiology and antibiotic sensitivities of head and neck space infections of odontogenic origin. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:1377-80.
29. Matesanz P, Figuero E, Giménez MJ. Del conocimiento de la etiología bacteriana al tratamiento y la prevención de las infecciones más prevalentes en la comunidad: Las infecciones odontológicas. *Rev Esp Quimioter* 2005;18:136-45.
30. Turner BJ, Laine C, Cohen A, Hauck WW. Effect of medical, drug abuse, and mental health care on receipt of dental care by drug users. *J Subst Abuse Treat* 2002;23:239-46.
31. Herrera D, Roldán S, Sanz M. The periodontal abscess: A review. *J Clin Periodontol* 2000;27:377-86.
32. Jaunay T, Sambrook P, Goss A. Antibiotic prescribing practices by South Australian general dental practitioners. *Aust Dent J* 2000;45:179-86.
33. Palmer NO, Martin MV, Pealing R, et al. Antibiotic prescribing knowledge of National Health Service general dental practitioners in England and Scotland. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:233-7.
34. Ciancio SG. Antiseptics and antibiotics as chemotherapeutic agents for periodontitis management. *Compend Contin Educ Dent* 2000;21:59-62.
35. Slots J, Jorgensen MG. Efficient antimicrobial treatment in periodontal maintenance care. *JADA* 2000;131:1293-304.
36. Berini L, Gay C. Normas generales de tratamiento de la infección odontogénica. Antibióticoterapia. Profilaxis de las infecciones postquirúrgicas y a distancia. En: Gay C, Berini L. Tratado de Cirugía Bucal. Madrid: Ergón eds., 2004:617-38.
37. Maestre-Vera JR. Opciones terapéuticas en la infección de origen odontogénico. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;9:19-31.

38. Kirkwood KL. Update on antibiotics used to treat orofacial infections. *Alpha Omegan* 2003;96:28-34.
39. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de la Santé. Prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie. Recommandations et argumentaire. 2001. <http://www.afssaps.sante.fr>.
40. Sobottka I, Cachovan G, Sturenburg E, et al. *In vitro* activity of moxifloxacin against bacteria isolated from odontogenic abscesses. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:4019-21.
41. Powell CA, Mealey BL, Deas DE, McDonnell HT, Moritz AJ. Post-surgical infections: Prevalence associated with various periodontal surgical procedures. *J Periodontol* 2005;76:329-33.
42. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology. *Eur J Oral Sci* 1998;106:527-51.
43. Siquiera JF. Endodontic infections: Concepts, paradigms, and perspectives. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:281-93.
44. Guntheroth WG. How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis?. *Am J Cardiol* 1984;54:797-801.
45. Rajasuo A, Nyfors S, Kanervo A, Jousimies-Somer H, Lindqvist C, Suuronen R. Bacteremia after plate removal and tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:356-60.
46. Rajasuo A, Perkki K, Nyfors S, Jousimies-Somer H, Meurman JH. Bacteremia following surgical dental extraction with an emphasis on anaerobic strains. *J Dent Res* 2004;83:170-4.
47. Sconyers JR, Crawford JJ, Moriarty JD. Relationship of bacteremia to toothbrushing in patients with periodontitis. *JADA* 1973;87:616-22.
48. Lucas V, Roberts GJ. Odontogenic bacteremia following tooth cleaning procedures in children. *Pediatr Dent* 2000;22:96-100.
49. Farrington FH. The incidence of transient bacteremia following pulpotomies on primary teeth. *ASDC J Dent Child* 1973;40:175-84.
50. Coulter WA, Coffey A, Saunders IDF, Emmerson AM. Bacteremia in children following dental extraction. *J Dent Res* 1990;69:1691-5.
51. Okabe K, Nakagawa K, Yamamoto E. Factors affecting the occurrence of bacteremia associated with tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1995;24:239-42.
52. Lucas VS, Omar J, Vieira A, Roberts GJ. The relationship between odontogenic bacteraemia and orthodontic treatment procedures. *Eur J Orthod* 2002;24:293-301.
53. Carmona IT, Diz Dios P, Scully C. An update on the controversies in bacterial endocarditis of oral origin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:660-70.
54. Tomás I, Alvarez M, Limeres J, et al. Prevalence, duration and aetiology of bacteraemia following dental extractions. *Oral Dis* 2007;13:56-62.
55. Tomás I, Alvarez M, Limeres J, et al. Effect of a chlorhexidine mouthwash on the risk of postextraction bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:577-82.
56. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997;277:1794-801.
57. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *JADA* 2007;138:739-45,747-60.

58. Gould FK, Elliott TS, Fowleraker J, et al. Guidelines for the prevention of endocarditis: Report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:1035-42.
59. Tomás Carmona I, Diz Dios P, Limeres Posse J, et al. Pautas de profilaxis antibiótica de endocarditis bacteriana recomendadas por los odontólogos en España. *Med Oral* 2004;9: 56-62.
60. American Dental Association; American Academy of Orthopedic Surgeons. Antibiotic prophylaxis for dental patients with total joint replacements. *JADA* 2003;134:895-9.
61. Gutiérrez JL, Bagán JV, Bascones A, et al. Documento de consenso sobre la utilización de profilaxis antibiótica en cirugía y procedimientos dentales. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E188-205.
62. Hall G, Nord CE, Heimdahl A. Elimination of bacteraemia after dental extraction: Comparison of erythromycin and clindamycin for prophylaxis of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:83-95.
63. Roberts G, Holzel H. Intravenous antibiotic regimens and prophylaxis of odontogenic bacteraemia. *Br Dent J* 2002;193:525-7.
64. Lockhart PB, Brennan MT, Kent ML, Norton HJ, Weinrib DA. Impact of amoxicillin prophylaxis on the incidence, nature, and duration of bacteremia in children after intubation and dental procedures. *Circulation* 2004;109:2878-84.
65. Tenenbaum JF, Gallion C, Dahan M. Amoxicillin and clavulanate concentrations in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 1997;24:804-7.
66. Poulet PP, Duffaut D, Barthet P, Brumpt I. Concentrations and *in vitro* antibacterial activity of spiramycin and metronidazole in patients with periodontitis treated with high-dose metronidazole and the spiramycin/metronidazole combination. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:347-51.
67. Isla A, Canut A, Gascon AR, et al. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic evaluation of antimicrobial treatments of orofacial odontogenic infections. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:305-16.
68. Liñares J, Martín-Herrero JE. Bases fármaco-microbiológicas del tratamiento antibiótico de las enfermedades periodontales y periimplantarias. *Av Odontoestomatol* 2003;1:23-33.
69. Walker CB. The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal pathogens. *Periodontol* 2000 1996;10:79-88.
70. Van Winkelhoff AJ, Winkel EG, Barendregt D, Dellelmijn-Kippuw, Stijne A, Van der Velden U. Beta-lactamase producing bacteria in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1997;24:538-43.
71. Herrera D, Van Winkelhoff AJ, Dellelmijn-Kippuw N, Winkel EG, Sanz M. Beta-lactamase producing bacteria in the subgingival microflora of adult patients with periodontitis. A comparison between Spain and the Netherlands. *J Clin Periodontol* 2000;27:520-5.
72. Alcaide F, Liñares J, Pallares R, et al. *In vitro* activities of 22 beta-lactam antibiotics against Penicillin-Resistant and Penicillin-susceptible viridans group streptococci isolated from blood. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2243-7.
73. Doern GV, Ferraro MJ, Brueggemann AB, Ruoff KL. Emergence of high rates of antimicrobial resistance among viridans group streptococci in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:891-4.
74. Ioannidou S, Tassios PT, Kotsoyili-Tseleni A, et al. Antibiotic resistance rates and macrolide resistance phenotypes of viridans group streptococci from the oropharynx of healthy Greek children. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:195-201.

75. Aracil B, Miñambres M, Oteo J, Torres C, Gómez-Garcés JL, Alós JL. High prevalence of erythromycin-resistant and clindamycin-susceptible (M phenotype) viridans group streptococci from pharyngeal samples: A reservoir of *mef* genes in commensal bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2002;48:587-95.
76. Bresco Salinas M, Costa Riu N, Berini Aytes L, Gay Escoda C. Susceptibilidad antibiótica de las bacterias causantes de infecciones odontogénicas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:51-6.
77. Swift JQ, Gulden WS. Antibiotic therapy managing odontogenic infections. *Dent Clin North Am* 2002;46:623-33.
78. Institute for Medical Statistics (IMS) Health: El Mercado Farmacéutico en España 2005. <http://www.imsportal.com>.
79. Maestre JR. Infecciones bacterianas mixtas de la cavidad oral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:98-101.
80. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:600-8.
81. Legg JA, Wilson M. The prevalence of beta-lactamase producing bacteria in subgingival plaque and their sensitivity to Augmentin. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1990;28:180-4.
82. Fosse T, Madinier I, Hitzig C, Charbit Y. Prevalence of beta-lactamase producing strains among 149 anaerobic Gram-negative rods isolated from periodontal pockets. *Oral Microbiol Immunol* 1999;14:352-7.
83. Aldridge KE, Ashcraft D, Cambre K, Pierson CL, Jenkins SG, Roseblatt JE. Multicenter survey of the changing *in vitro* antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of *Bacteroides fragilis* group, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, and *Peptostreptococcus* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1238-43.
84. Todd PA, Benfield P. Amoxicillin/clavulanic acid. An update of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1990;39:264-307.
85. Abu-Fanas SH, Dricker DB, Hull PS. Amoxicillin with clavulanate acid and tetracycline in periodontal therapy. *J Dent* 1991;19:97-9.
86. Kaye CM, Allen A, Perry S, et al. The clinical pharmacokinetics of a new pharmacokinetically enhanced formulation of amoxicillin/clavulanate. *Clin Ther* 2001;23:578-84.
87. Garau J, Twynholm M, García-Méndez E, Siquier B, Rivero A and 557 Clinical Study Group. Oral pharmacokinetically enhanced co-amoxiclav 2000/125 mg, twice daily, compared with co-amoxiclav 875/125 mg three times daily, in the treatment of community-acquired pneumonia in European adults. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:826-36.
88. Van Winkelhoff AJ, Herrera González D, Winkel EG, Dellempijn-Kippuw N, Vandenbroucke-Grauls CM, Sanz M. Antimicrobial resistance in the subgingival microflora in patients with adult periodontitis. A comparison between The Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol* 2000;27:79-86.
89. Pérez Trallero E, Iglesias L. Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:520-9.
90. Tomás I, Limeres J, Diz P. Antibiotic prophylaxis. *Br Dent J* 2005;198:60-1.
91. Tomás I, Álvarez M, Limeres J, Diz P. Clindamycin in dentistry: Is it an effective prophylaxis for endocarditis?. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:698-70.

92. Eick S, Pfister W, Fiedler D, Straube E. Clindamycin promotes phagocytosis and intracellular killing of periodontopathogenic bacteria by crevicular granulocytes: An *in vitro* study. J Antimicrob Chemother 2000;46:583-8.
93. Mensa J, García-Vázquez E, Vila J. Macrólidos, cetólidos y estreptograminas. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21:200-8.
94. Pérez-Trallero E, Fernández-Mazarrasa C, García-Rey C, and Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial susceptibilities of 1,684 *Streptococcus pneumoniae* and 2,039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationships: Results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:3334-40.
95. Pérez-Trallero E, Vicente D, Montes M, Marimón JM, Piñeiro L. High proportion of pharyngeal carriers of comensal streptococci resistant to erythromycin in Spanish adults. J Antimicrob Chemother 2001;48:225-9.
96. Prieto J, Martín-Herrero JE, García-Rey C. Relación entre consumo de antibióticos y selección de resistencia en el género *Streptococcus*. Medicina Preventiva 2002;8:23-30.
97. Limeres J, García-Pola MJ, Vázquez E, Tomás I, Feijoo JF, Diz P. Prescripción de antibióticos en pacientes sometidos a exodoncias. Gaceta Médica de Bilbao 2001;98:58-9.
98. Palmer NA, Peeling R, Ireland RS, Martin MV. A study of prophylactic antibiotic prescribing in National Health Service general dental practice in England. Br Dent J 2000;189:43-6.
99. Pogrel MA. Antibiotics in general practice. Dental Update 1994;21:274-80.
100. Pallasch TJ, Slots J. Antibiotic prophylaxis for medical-risk patients. J Periodontol 1991;62: 227-31.
101. Lockhart PB, Schimidtko MA. Antibiotic considerations in medically compromised patients. Dent Clin North Am 1994;38:381-402.
102. Muthikrishnan A, Walers H, Douglas PS. An audit of antibiotic prescribing by general practitioners in the initial management of acute dental infection. Dent Update 1996;23:316-8.
103. Anderson R, Calder L, Thomas DW. Antibiotic prescribing for dental conditions: General medical practitioners and dentist compared. Br Dent J 2000;188:398-400.
104. De Santis G, Harvey KJ, Howard D, Mashford ML, Moulds RF. Improving the quality of antibiotic prescription patterns in general practice. The role of educational intervention. Med J Aust 1994;160:502-5.
105. Palmer NA, Peeling R, Ireland RS, Martin MV. A study of therapeutic antibiotic prescribing in National Health Service general dental practice in England. Br Dent J 2000;188:554-8.
106. Roy KM, Bagg J. Antibiotic prescribing by general dental practitioners in the Greater Glasgow Health Board, Scotland. Br Dent J 2000;188:674-6.
107. Palmer NA, Martin MV, Peeling R, et al. Antibiotic prescribing knowledge of National Health Service general dental practitioners in England and Scotland. J Antimicrob Chemother 2001;47:233-7.

Características generales de las Quinolonas

108. Leshner GY, Forelich ED, Gruet MD, Bailey JH, Brundage RP. 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. J Med Pharm Chem 1962;5:1063-8.
109. Peterson LR. Quinolone molecular structure-activity relationships: What we have learned about improving antimicrobial activity. Clin Infect Dis 2001;33:180-6.

110. Naber KG, Adam D. Classification of fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents* 1998;10: 255-7.
111. Owens RC Jr, Ambrose PG. Clinical use of the fluoroquinolones. *Med Clin North Am* 2000;84:1447-69.
112. Bergogne-Berezin E. Clinical role of protein binding of quinolones. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:741-50.
113. Walker RC. The fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1030-7.
114. Lister PD, Sanders CC. Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:79-86.
115. Alós JI, Oteo J, Aracil B, Gómez-Garcés JL. Comparative *in vitro* study of the activity of moxifloxacin and other antibiotics against 150 strains of penicillin non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* and against 110 strains of ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* isolated in 1999-2000 in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:145-8.
116. Hooper DC. Mechanism of action of antimicrobials: Focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2001;32:9-15.
117. Schmitz FJ, Higgins PG, Mayer S, Fluit AC, Dalhoff A. Activity of quinolones against Gram-positive cocci: Mechanism of drug action and bacterial resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:647-59.
118. Drlica K, Zhao XL. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol Mol Biol Rev* 1997;61:377-92.
119. Kampranis SC, Maxwell A. The DNA gyrase-quinolone complex-ATP hydrolysis and the mechanism of DNA cleavage. *J Biol Chem* 1998;273:22615-26.
120. Sanders CC. Mechanism responsible for cross-resistance and dichotomous resistance among the quinolones. *Clin Infect Dis* 2001;32:S1-8.
121. Willmott CJR, Maxwell A. A single point mutation in the DNA gyrase A protein greatly reduces binding of fluoroquinolones to the gyrase-DNA complex. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:126-7.
122. Mazzariol A, Tokue Y, Kanegawa TM, Cornaglia G, Nikaido H. High-level fluoroquinolone-resistant isolates of *Escherichia coli* overproduce multidrug efflux protein AcrA. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3441-3.
123. Tran JH, Jacoby GA. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:5638-42.
124. Wolfson JS, Hooper DC. Treatment of genitourinary tract infections with fluoroquinolones: Activity *in vitro*, pharmacokinetics, and clinical efficacy in urinary tract infections and prostatitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1655-61.
125. Auquer F, Cerdón F, Gorina E, et al. Single-dose ciprofloxacin *versus* 3 days of norfloxacin in uncomplicated urinary tract infections in women. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:50-4.
126. Rafalsky V, Andreeva I, Rjabkova E. Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003597.
127. Deguchi T, Kawamura T, Yasuda M, et al. *In vitro* selection of *Klebsiella pneumoniae* strains with enhanced quinolone resistance during fluoroquinolone treatment of urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1609-11.
128. Rahman M, Sultán Z, Monira S, et al. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Bangladesh (1997 to 1999): Rapid shift to fluoroquinolone resistance. *J Clin Microbiol* 2002;40:2037-40.

129. Anonymous. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR 1998;47: 1-118.
130. Engberg J, Aarestrup M, Taylor DE, Gerner-Smidt P, Nachamkin I. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: Resistance mechanisms and trends in human isolates. Emerg Infect Dis 2001;7:24-34.
131. Sánchez R, Fernández-Vaca V, Díaz MD, Muñoz P, Rodríguez M, Bouza E. Evolution of susceptibilities of *Campylobacter* species to quinolones and macrolides. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1879-82.
132. DuPont HL, Ericsson CD. Prevention and treatment of traveler's diarrhea. N Engl J Med 1993;328:1821-7.
133. Ginés P, Navasa M. Antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis: How and whom?. J Hepatol 1998;29:490-4.
134. Rissing JP. Antimicrobial therapy for chronic osteomyelitis in adults: Role of the quinolones. Clin Infect Dis 1997;25:1327-33.
135. Gentry LO, Rodríguez-Gómez G, Kohler RB, Khan FA, Rytel MW. Parenteral followed by oral ofloxacin for nosocomial pneumonia and community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Am Rev Respir Dis 1992;145:31-5.
136. Pérez Trallero E, García Arenzana JM, Jiménez JA, Peris A. Therapeutic failure and selection of resistance to quinolones in a case of pneumococcal pneumonia treated with ciprofloxacin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990;9:905-6.
137. Wise R, Honeybourne D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones in the respiratory tract. Eur Respir J 1999;14:221-9.
138. Petitpretz P, Arvis P, Marel M, Moita J, Urueta J and CAP5 Moxifloxacin Study Group. Oral moxifloxacin vs high-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate, community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. Chest 2001;119:185-95.
139. Frías J, Gomis M, Prieto J, et al. Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad. Rev Esp Quimioter 1998;11:255-61.
140. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1730-54.
141. Wilson R, Kubin R, Ballin I, et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. J Antimicrob Chemother 1999;44:501-13.
142. Álvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, et al. Uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev Esp Quimioter 2001;14:87-96.
143. Siegert R, Gehanno P, Nikolaidis P, et al. A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin (BAY 12-8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. The Sinusitis Study Group. Respir Med 2000;94:337-44.
144. Rubin Grandis J, Branstetter BF, Yu VL. The changing face of malignant (necrotising) external otitis: Clinical, radiological, and anatomic correlations. Lancet Infect Dis 2004;4:34-9.
145. Bouza E, Díaz-López MD, Bernaldo de Quiros JC, Rodríguez-Creixems M. Ciprofloxacin in patients with bacteremic infections. The Spanish Group for the Study of Ciprofloxacin. Am J Med 1989;87:228-31.

146. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, van de Wetering M, Kremer L, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD004386.
147. Peacock JE, Herrington DA, Wade JC, et al. Ciprofloxacin plus piperacillin compared with tobramycin plus piperacillin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2002;137:77-87.
148. Crump JA, Barrett TJ, Nelson JT, Angulo FJ. Reevaluating fluoroquinolone breakpoints for *Salmonella enterica* serotype *Typhi* and for non-*Typhi* *Salmonellae*. *Clin Infect Dis* 2003;37:75-81.
149. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:521-7.
150. Bouza E, García-Garrote F, Cercenado E, Marín M, Díaz MS. *Pseudomonas aeruginosa*: A survey of resistance in 136 hospitals in Spain. The Spanish *Pseudomonas aeruginosa* Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:981-2.
151. Ball P, Mandell L, Niki Y, Tilotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Drug Safety* 1999;21:407-21.
152. Owens RC Jr, Ambrose PG. Antimicrobial safety: Focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2005;41:S144-57.
153. Bertino J Jr, Fish D. The safety profile of the fluoroquinolones. *Clin Ther* 2000; 22:798-817.

El Moxifloxacin

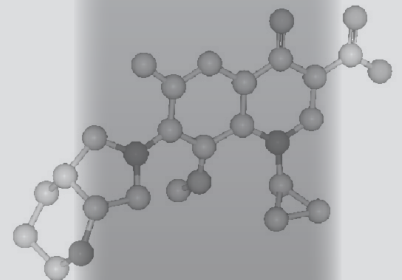
154. Ficha Técnica Moxifloxacin-Actira®. Laboratorio Química Farmacéutica Bayer, S.A. Barcelona: 2002.
155. Woodcock JM, Andrews JM, Boswell FJ, Brenwald NP, Wise R. *In vitro* activity of BAY 12-8039, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:101-6.
156. Schedletzky H, Wiedemann B, Heisig P. The effect of moxifloxacin on its target topoisomerases from *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:31-7.
157. Pestova E, Millichap JJ, Noskin GA, Peterson LR. Intracellular targets of moxifloxacin: A comparison with other fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:583-90.
158. Müller M, Stass H, Brunner M, Möller JG, Lackner E, Eichler HG. Penetration of moxifloxacin into peripheral compartments in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2345-9.
159. Lubasch A, Keller I, Borner K, Koeppe P, Lode H. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin and moxifloxacin after single oral administration healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2600-3.
160. Rodvold KA, Neuhauser M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Pharmacotherapy* 2001;21:S233-52.
161. Stass H, Kubitz D, Schühly U. Pharmacokinetics, safety and tolerability of moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, after repeated oral administration. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:1-9.
162. Stass H, Wandel C, Delesen H, Möller JG. Effect of calcium supplements on the oral bioavailability of moxifloxacin in healthy male volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:27-32.
163. Stass H, Kubitz D. Profile of moxifloxacin drug interactions. *Clin Infect Dis* 2001;32:S47-50.

164. Ballou C, Lettieri J, Agarwal V, Liu P, Stass H, Sullivan JT. Absolute bioavailability of moxifloxacin. *Clin Ther* 1999;21:513-22.
165. Schubert S, Dalhoff A, Stass H, Ullmann U. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin simulating human serum and lung concentrations. *Infection* 2005;33:15-21.
166. Gehanno P, Darantière S, Dubreuil C, et al. A prospective, multicentre study of moxifloxacin concentrations in the sinus mucosa tissue of patients undergoing elective surgery of the sinus. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:821-6.
167. Schmidt H, Dalhoff A, Stuetz K, et al. Moxifloxacin in the therapy of experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1397-407.
168. Ostergaard C, Sørensen TK, Knudsen JD, Frimodt-Møller N. Evaluation of moxifloxacin, a new 8-methoxyquinolone, for treatment of meningitis caused by a penicillin-resistant *pneumococcus* in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1706-12.
169. Sullivan JT, Lettieri JT, Liu P, Heller AH. The influence of age and gender on the pharmacokinetics of moxifloxacin. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:11-8.
170. Stass H, Dalhoff A, Kubitz D, Schühly U. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-methoxy quinolone, administered to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2060-5.
171. Stass H, Kubitz D. Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:83-90.
172. Ball P, Stahlmann R, Kubin R, Choudhri S, Owens R. Safety profile of oral and intravenous moxifloxacin: Cumulative data from clinical trials and post-marketing studies. *Clin Ther* 2004;26:940-50.
173. Koch H, Landen H, Stauch K. Daily-practice treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis with moxifloxacin in a large cohort in Germany. *Clin Drug Investig* 2004; 24: 449-55.
174. Barth J, Stauch K, Landen H. Efficacy and tolerability of sequential intravenous/oral moxifloxacin therapy in pneumonia: Results of the first post-marketing surveillance study with intravenous moxifloxacin in hospital practice. *Clin Drug Investig* 2005;25:691-700.
175. Carrión Valero F, Fácila Rubio L, Marín Pardo J. Síncope tras la administración de moxifloxacin. *Arch Bronconeumol* 2000;36:603-4.
176. Stass H, Kubitz D. Effects of iron supplements on the oral bioavailability of moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, in humans. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:57-62.
177. Stass H, Böttcher MF, Ochmann K. Evaluation of the influence of antacids and H₂ antagonists on the absorption of moxifloxacin after oral administration of a 400 mg dose to healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:39-48.
178. Stass H, Kubitz D. Lack of pharmacokinetic interaction between moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, and theophylline. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:63-70.
179. Blondeau JM, Hansen GT. Moxifloxacin: A review of the microbiological, pharmacological, clinical and safety features. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:317-35.
180. Souli M, Wennersten CB, Eliopoulos GM. *In vitro* activity of BAY 12-8039, a new fluoroquinolone, against species representative of respiratory tract pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 1998;10:23-30.
181. Ji B, Lounis N, Maslo C, Truffot-Pernot C, Bonnafoos P, Grosset J. *In vitro* and *in vivo* activities of moxifloxacin and cinafloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2066-9.

182. Odenholt I, Cars O. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. Simulation of human plasma concentrations after intravenous dosage in an *in vitro* kinetic model. J Antimicrob Chemother 2006;58:960-5.
183. Kubendiran G, Paramasivan CN, Sulochana S, Mitchison DA. Moxifloxacin and gatifloxacin in an acid model of persistent *Mycobacterium tuberculosis*. J Chemother 2006; 18:617-23.
184. Fass RJ. *In vitro* activity of Bay 12-8039, a new 8-methoxyquinolone. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1818-24.
185. Lau YJ, Hsueh PR, Liu YC, et al. Comparison of *in vitro* activities of tigecycline with other antimicrobial agents against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moxarella catarrhalis* in Taiwan. Microb Drug Resist 2006;12:130-5.
186. Ulrich M, Berger J, Möller JG, Döring G. Moxifloxacin and ciprofloxacin protect human respiratory epithelial cells against *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Haemophilus influenzae in vitro*. Infection 2005; 33:50-4.
187. MacGowan AP. Moxifloxacin (Bay 12-8039): A new methoxy quinolone antibacterial. Expert Opin Investig Drugs 1999;8:181-99.
188. Baltch AL, Bopp LH, Smith RP, Michelsen PB, Ritz WJ. Antibacterial activities of gemifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin and erythromycin against intracellular *Legionella pneumophila* and *Legionella micdadei* in human monocytes. J Antimicrob Chemother 2005;56:104-9.
189. Goldstein EJ, Citron DM, Warren YA, Tyrrell KL, Merriam CV, Fernández H. *In vitro* activity of moxifloxacin against 923 anaerobes isolated from human intra-abdominal infections. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:148-55.
190. Dalhoff A, Petersen U, Endermann R. *In vitro* activity of BAY 12-8039, a new 8-methoxyquinolone. Chemotherapy 1996;42:410-25.
191. Klugman KP, Capper T. Concentration-dependent killing of antibiotic-resistant pneumococci by the methoxyquinolone moxifloxacin. J Antimicrob Chemother 1997;40:797-802.
192. Boswell FJ, Andrews JM, Wise R. Pharmacodynamic properties of BAY 12-8039 on Gram-positive and Gram-negative organisms as demonstrated by studies of time-kill kinetics and postantibiotic effect. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1377-9.
193. Lounis N, Bentoucha A, Truffot-Pernot C, et al. Effectiveness of once-weekly rifapentine and moxifloxacin regimens against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:3482-6.
194. Xuan D, Zhong M, Mattoes H, et al. *Streptococcus pneumoniae* response to repeated moxifloxacin or levofloxacin exposure in a rabbit tissue cage model. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:794-9.
195. Veziris N, Truffot-Pernot C, Aubry A, Jarlier V, Lounis N. Fluoroquinolone-containing third-line regimen against *Mycobacterium tuberculosis in vitro*. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:3117-22.
196. Drago L, De Vecchi E, Nicola L, Gismondo MR. Evaluation of antibacterial *in vitro* activity of moxifloxacin and its effects on pulmonary clearance of *Klebsiella pneumoniae* in an animal experimental model. Arzneimittelforschung 2005;55:473-7.

2

Fundamentos. Hipótesis y objetivos



Fundamentos

En diversos estudios se ha subrayado que la calidad de la prescripción está directamente relacionada con la información disponible para el profesional, basada en datos farmacológicos, epidemiológicos y clínicos, en combinación con campañas informativas y/o auditorías periódicas. El conocimiento y posterior análisis crítico de estos datos puede convertirse en un instrumento de mejora útil y asequible para el profesional. En este sentido, la antibioterapia en el ámbito odontológico tiene algunas particularidades en las que se ha fundamentado el diseño de esta Tesis Doctoral:

- Las infecciones odontogénicas son habitualmente submucosas o intraóseas, de naturaleza polimicrobiana.
- Las infecciones sistémicas de origen odontogénico suelen ser monomicrobianas y se desarrollan en pacientes particularmente susceptibles, con alteraciones endocárdicas, prótesis óseas o articulares, inmunodeprimidos, etc..
- La administración de antibióticos en Odontología se efectúa fundamentalmente de forma empírica, en base a investigaciones previas sobre prevalencia y susceptibilidad de bacterias comensales y patógenas aisladas en la cavidad oral.
- El paulatino desarrollo de resistencias frente a antimicrobianos de uso común en Odontología y el importante colectivo de pacientes alérgicos -en especial a los beta-lactámicos- han estimulado la investigación de nuevos antibióticos que puedan constituir una alternativa en tales circunstancias.
- Es necesario efectuar estudios microbiológicos y clínicos orientados a elaborar guías de práctica clínica. Éstas, deberían consensuarse a nivel internacional, desarrollarse a nivel nacional y eventualmente adaptarse a nivel local, para responder con eficacia a las circunstancias propias de cada entorno.

Hipótesis

- ¿El espectro de actividad antimicrobiana del MXF lo convierte en un fármaco potencialmente eficaz frente a poblaciones bacterianas responsables de las infecciones odontogénicas locales?
- ¿El espectro de actividad antimicrobiana del MXF lo convierte en un fármaco potencialmente eficaz frente a poblaciones bacterianas responsables de las bacteriemias de origen oral?
- ¿El perfil de susceptibilidad antimicrobiana del MXF *in vitro* se correlacionará con la eficacia clínica *in vivo* en el tratamiento de las infecciones odontogénicas y en la prevención de bacteriemias post-exodoncia?

Objetivo general

El objetivo de este trabajo es conocer las características farmacológicas, microbiológicas y clínicas de una nueva propuesta antibiótica, el MXF, desde una óptica “odontológica”. Se efectuarán una serie de estudios *in vitro* e *in vivo* comparando el MXF con los antibióticos de uso común en la actualidad en Odontología. Tras el análisis crítico de los resultados obtenidos, se valorará su posible utilidad en el ámbito de la terapéutica antimicrobiana odontológica y se sugerirán potenciales aplicaciones clínicas.

Objetivos específicos

Estudios sobre la eficacia del MXF en la infección local:

Estudios *in vitro*

- 1.- Cultivo, identificación y determinación de CMI de microorganismos anaerobios estrictos de origen oral frente a diferentes fármacos de uso común en Odontología y al MXF.

- 2.- Cultivo, identificación y determinación de CMI de estreptococos aislados en colecciones purulentas obtenidas de infecciones odontológicas frente a diferentes fármacos de uso común en Odontología y al MXF.

Estudios *in vivo*

- 3.- Estudio prospectivo de evaluación clínica de la eficacia terapéutica del MXF en el tratamiento de abscesos odontogénicos submucosos, en relación a otros antibióticos de uso común en Odontología.
- 4.- Evaluación de la eficacia profiláctica del MXF en el control de la infección post-operatoria en la exodoncia de cordales incluidos, en relación a otros antibióticos de uso común en Odontología.

Estudios sobre la eficacia del MXF en la infección focal:

Estudios *in vitro*

- 5.- Análisis de muestras de sangre periférica de pacientes sometidos a tratamientos cruentos (exodoncias) para su cultivo, identificación bacteriana y determinación de CMI a diferentes fármacos de uso común en Odontología y al MXF.

Estudios *in vivo*

- 6.- Determinación de la eficacia del MXF en relación a otros antibióticos, en la prevención de bacteriemias post-exodoncia.

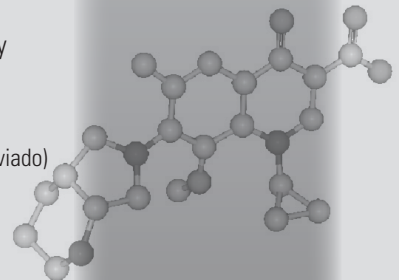
Aplicación del moxifloxacino en el ámbito de la infección odontogénica

Susceptibility of oral obligate anaerobes to telithromycin,
moxifloxacin and a number of commonly used antibacterials
Oral Microbiol Immunol 2007;22:298-303

Empirical antimicrobial therapy for odontogenic infections
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005;100:263-4

Eficacia clínica del Moxifloxacino en el tratamiento de
abscesos odontogénicos submucosos
Semergen 2006;32:58-62

Patients' perception of recovery after third molar surgery
following postoperative treatment with amoxicillin/
clavulanic acid vs moxifloxacin
J Oral Maxillofac Surg (enviado)



PERFILES DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE ANAEROBIOS ERICTOS DE ORIGEN ORAL FRENTE A TELITROMICINA, MOXIFLOXACINO Y OTROS ANTIBIÓTICOS DE USO COMÚN

Oral Microbiology and Immunology
2007;22:298-303

RESUMEN

Introducción

La cavidad oral constituye uno de los principales nichos ecológicos de las bacterias anaerobias estrictas, que están estrechamente implicadas en la patogénesis de infecciones orales y focales de origen oral. El objetivo de este trabajo fue evaluar los perfiles de sensibilidad de anaerobios estrictos de origen oral a telitromicina y moxifloxacinó, y comparar los resultados con los obtenidos frente a otros antibióticos de uso frecuente en Odontología.

Material y métodos

El grupo de estudio lo constituyeron 172 anaerobios estrictos aislados de muestras de saliva de 43 pacientes voluntarios. Las muestras se cultivaron en agar Schaedler con 5% de sangre de cordero suplementado con vitamina K y hemina, en agar KVLB y agar BBE, y todas fueron incubadas en anaerobiosis. Se efectuó una tinción de Gram y un test de aerotolerancia de cada aislamiento. Para identificar a los microorganismos se utilizaron placas de agar sangre Schaedler con discos de antibiótico y placas de agar Columbia para el API 32A incubadas en anaerobiosis, así como otros medios complementarios y tests rápidos. Las Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI) se determinaron mediante la técnica de dilución en agar en medio Brucella suplementado con vitamina K y hemina e incubación en anaerobiosis. Para su interpretación cualitativa se aplicaron los criterios del CLSI (NCCLS). Los antibióticos evaluados fueron: amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, clindamicina, metronidazol, azitromicina, telitromicina y moxifloxacinó.

Resultados

Los 172 anaerobios estrictos identificados fueron: 58 *Prevotella* spp., 30 *Peptostreptococcus* spp., 22 *Bacteroides* spp., 20 *Fusobacterium* spp., 20 *Veillonella* spp., 14 *Clostridium* spp. y 8 *Eubacterium* spp.. El 45,3% de los aislamientos mostraron resistencia a amoxicilina ($CMI_{90} \geq 16$ mg/l) y el 18,6% a clindamicina ($CMI_{90} \geq 16$ mg/l). El 100% de los aislamientos fueron sensibles a metronidazol ($CMI_{90} = 1$ mg/l) y el 98,8% a amoxicilina-ácido clavulánico ($CMI_{90} = 2$ mg/l). Las CMI_{90} a azitromicina, telitromicina y moxifloxacinó fueron ≥ 16 mg/l, 8 mg/l y 2 mg/l respectivamente.

Conclusiones

Los anaerobios estrictos de origen oral presentaron porcentajes elevados de resistencia a amoxicilina, porcentajes considerables de resistencia a clindamicina, y altos valores de CMI frente a azitromicina. El moxifloxacinó mostró una mayor actividad que la telitromicina, y similar a la detectada frente a amoxicilina-ácido clavulánico y metronidazol. En consecuencia, el moxifloxacinó podría representar una posible alternativa antimicrobiana frente a anaerobios estrictos de origen oral, sobre todo en aquellas situaciones clínicas en las que no esté indicado el empleo de amoxicilina-ácido clavulánico o de metronidazol.

Introducción

La cavidad oral constituye uno de los principales nichos ecológicos de las bacterias anaerobias estrictas¹. Estos microorganismos están estrechamente implicados en la patogénesis de infecciones odontogénicas² e infecciones focales de origen oral³.

En España, entre los antibióticos más utilizados con fines terapéuticos en el ámbito de la Odontología destacan amoxicilina (AMX), amoxicilina-ácido clavulánico (AMX-CLV), metronidazol (MTZ), clindamicina (CLI) y azitromicina (AZM)². De acuerdo con los últimos protocolos propuestos por Comités de Expertos para la prevención de infecciones focales de origen oral -fundamentalmente endocarditis bacteriana (EB) e infección de prótesis articulares-, la AMX continúa siendo el antibiótico de elección para pacientes considerados “de riesgo” de padecer estas infecciones focales ante ciertas manipulaciones odontológicas. En el caso de pacientes alérgicos o intolerantes a las penicilinas, la CLI o como alternativa la AZM, se consideran los antibióticos de elección⁴⁻⁶.

Algunos estudios revelan la creciente prevalencia de bacterias anaerobias estrictas de origen oral resistentes a varios de estos antibióticos⁷⁻⁹, y sugieren la necesidad de investigar antimicrobianos alternativos para uso tanto profiláctico como terapéutico.

La telitromicina (TLM) es un agente ketólido antibacteriano de amplio espectro eficaz frente a cocos Gram-positivos y Gram-negativos, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, patógenos intracelulares, microorganismos atípicos, toxoplasma y bacterias anaerobias estrictas¹⁰. Asimismo, la TLM es activa frente a patógenos resistentes a beta-lactámicos, macrólidos y fluoroquinolonas¹¹.

El moxifloxacino (MXF) es una 8-metoxiquinolona de amplio espectro antibacteriano que incluye a patógenos respiratorios típicos, atípicos e intracelulares, Gram-negativos y bacterias anaerobias estrictas¹². El MXF también es activo frente a microorganismos resistentes a penicilinas, macrólidos, tetraciclinas, trimetoprim-sulfametoxazol y algunas quinolonas¹³.

El objetivo de este trabajo fue evaluar los perfiles de sensibilidad de anaerobios estrictos de origen oral a TLM y MXF, y comparar los resultados con los obtenidos frente a otros antibióticos de uso frecuente en Odontología.

Material y métodos

El grupo de estudio lo constituyeron 43 adultos periodontalmente sanos o con enfermedad periodontal crónica no tratada de grado moderado-severo. El diagnóstico periodontal se estableció aplicando los criterios propuestos por Fosner et al¹⁴ y Kinane et al¹⁵. Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión: edad inferior a 18 años, dentición inferior a 20 dientes, emplear de forma rutinaria antisépticos orales, haber recibido antibióticos en los 3 meses previos y/o padecer cualquier enfermedad que altere la secreción salival. A todos los pacientes se les requirió un consentimiento informado para la participación en el estudio.

De todos los pacientes se recogieron muestras de saliva total no estimulada (2 ml) que fueron inoculadas en viales BBL Por-A-Cul (Becton Dickinson and Company, Sparks, MD, USA) y transportadas al laboratorio. Las muestras se cultivaron en agar Schaedler con 5% de sangre de cordero suplementado con vitamina K y hemina, en agar KVLB (Kanamycin Vancomycin Laked Blood; Remel Inc., Santa Fe Drive, Lenexa, KS, USA) y en agar BBE (*Bacteroides* Bile Esculin; Remel Inc.); todas se cultivaron a 37°C, en anaerobiosis, durante 48-72 horas.

Se generó una atmósfera de anaerobiosis aplicando el sistema 2,5-L ó 7,0-L GENbox (bioMérieux Inc., Hazelwood, MO, USA) con una concentración de oxígeno <0,1% y una concentración de dióxido de carbono >15%. Se monitorizó el ambiente anaerobio con una tira reveladora de oxígeno (bioMérieux Inc.).

En la presente serie, aunque pudieron perderse algunas bacterias, la mayoría de las especies fueron identificadas. Los 4 tipos de colonias predominantes de cada muestra fueron subcultivados individualmente. La identificación de los anaerobios se realizó aplicando procedimientos microbiológicos convencionales¹⁶. Se efectuó una tinción de Gram y un test de aerotolerancia de cada aislamiento. La fluorescencia se determinó bajo la lámpara de Woods (luz UVA de 366 nm de longitud de onda). Se

consideró sensibilidad a vancomicina la existencia de una zona inhibición ≥ 10 mm alrededor de los discos de 5 μ g de vancomicina en agar sangre y anaerobiosis. La prueba de la catalasa se realizó con peróxido de hidrógeno al 10-15%. La identificación de *Clostridium* spp. se realizó determinando los perfiles de fermentación y otros productos del metabolismo en medio PRAS (Pre-Reduced Anaerobically Sterilized media; Remel Inc. Lenexa, KS, USA). La identificación de *Peptostreptococcus* spp. se efectuó por la reacción de fermentación de carbohidratos y por estudio de la capacidad sacarolítica y/o proteolítica. Las *Eubacterium* spp. resultaron negativas en motilidad, prueba de la catalasa, capacidad para producir indol, reducción de gelatina y nitratos, e hidrolizaron la esculina. Los aislamientos Gram-negativos (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. y *Fusobacterium* spp.) se identificaron en base a la sensibilidad o resistencia a los discos de 1000 μ g de kanamicina, 5 μ g de vancomicina y 10 μ g de colistina, capacidad para crecer en presencia de un 20% de bilis, test de la catalasa, capacidad para producir indol, producción de lipasa, presencia de pigmentos, test de fluorescencia, motilidad, reducción de nitratos y test de la ureasa. Las *Veillonella* spp. se identificaron determinando la capacidad de reducción de nitratos, el test de la catalasa y la no fermentación de glucosa. La identificación de las especies bacterianas se efectuó en medio PRAS estableciendo los perfiles de fermentación y otras características bacterianas.

Los 172 aislamientos de anaerobios estrictos incluyeron: 58 *Prevotella* spp., 30 *Peptostreptococcus* spp., 22 *Bacteroides* spp., 20 *Fusobacterium* spp., 20 *Veillonella* spp., 14 *Clostridium* spp. y 8 *Eubacterium* spp.. La sensibilidad antibiótica fue evaluada siguiendo las directrices propuestas por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, antes conocido por NCCLS)¹⁷. Los antibióticos evaluados fueron: AMX, AMX-CLV, CLI, MTZ, AZM, TLM y MXF. Las Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI) se determinaron mediante la técnica de dilución en agar (con un inóculo de 10^5 unidades formadoras de colonias por gramo) en medio agar Brucella suplementado con vitamina K (1 mg/l), hemina (5mg/l) y 5% (v/v) de sangre de cordero, e incubación en anaerobiosis.

La CMI se consideró la mínima concentración de antibiótico que inhibió el crecimiento bacteriano. En cada uno de los grupos de placas se incluyeron

como controles especímenes de *Bacteroides fragilis* (ATCC 25285) y *Bacteroides thetaiotaomicron* (ATCC 29741). Como test de calidad para AZM y TLM se emplearon *Streptococcus pneumoniae* (ATCC 49619) y *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213). Estos 2 especímenes se testaron por triplicado siguiendo las recomendaciones del CLSI para bacterias aerobias¹⁸ y anaerobias¹⁷. Los puntos de corte de sensibilidad propuestos por el CLSI¹⁷ para bacterias anaerobias estrictas son: ampicilina $\leq 0,5$ mg/l (los puntos de corte para AMX se consideran equivalentes a los de la ampicilina), AMX-CLV ≤ 4 mg/l, CLI ≤ 2 mg/l y MTZ ≤ 8 mg/l. Los puntos de corte de AZM, TLM y MXF para anaerobios estrictos no se han establecido.

Resultados y discusión

Los valores de CMI₅₀, CMI₉₀ y el rango de CMI a los 7 antibióticos evaluados, así como los perfiles de sensibilidad antimicrobiana a AMX, AMX-CLV, CLI y MTZ de los diferentes géneros de anaerobios estrictos de origen oral identificados se recogen en las Tablas 1 y 2. Diferentes estudios sobre sensibilidad antibiótica, muestran una emergente resistencia a antibióticos en bacterias anaerobias estrictas, evidenciando diferencias en los patrones de sensibilidad en relación con las distintas áreas geográficas y los distintos regímenes de prescripción¹⁹.

El 45,3% de los aislamientos mostró resistencia a AMX (CMI₉₀ ≥ 16 mg/l). Los valores más altos de CMI₅₀ y CMI₉₀, y los porcentajes más elevados de aislamientos resistentes a AMX se detectaron en los géneros *Bacteroides* spp. (≥ 16 mg/l, ≥ 16 mg/l y 100% respectivamente) y *Prevotella* spp. (8 mg/l, ≥ 16 mg/l y 82,8% respectivamente). El 100% de los *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp. y *Eubacterium* spp. fueron sensibles a AMX (rango de CMI= 0,008-0,512 mg/l). El 98,8% de los aislamientos fue sensible a AMX-CLV (CMI₉₀= 2 mg/l). Los valores más altos de CMI₅₀ y CMI₉₀ a AMX-CLV se detectaron en el género *Bacteroides* spp. (2 y 8 mg/l respectivamente); 2 aislamientos presentaron resistencia intermedia a este antibiótico (9,1%). Los *Peptostreptococcus* spp. mostraron los valores más bajos de CMI₅₀ y CMI₉₀ a AMX-CLV (0,256 y 0,512 mg/l, respectivamente).

► **Tabla 1.** Valores de CMI₅₀, CMI₉₀, rango de CMI y perfiles de sensibilidad antimicrobiana a amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, clindamicina, metronidazol y azitromicina de diferentes géneros de anaerobios estrictos de origen oral (n= 172 aislamientos).

ANTIBIÓTICO	GÉNERO BACTERIANO (n°) ¹	RANGO CMI (mg/l) ²	CMI ₅₀ (mg/l) ³	CMI ₉₀ (mg/l) ⁴	S ⁵ (%)	RI ⁶ (%)	AR ⁷ (%)
AMOXICILINA	<i>Prevotella</i> spp. (58)	0,008-≥16	8	≥16	6 (10,3)	4 (6,9)	48(82,8)
	<i>Peptostreptococcus</i> spp. (30)	0,032-0,512	0,256	0,512	30 (100)	-	-
	<i>Bacteroides</i> spp. (22)	4-≥16	≥16	≥16	-	-	22 (100)
	<i>Fusobacterium</i> spp. (20)	0,032-2	0,256	2	16 (80)	2 (10)	2 (10)
	<i>Veillonella</i> spp. (20)	0,256-4	1	4	8 (40)	6 (30)	6 (30)
	<i>Clostridium</i> spp. (14)	0,016-0,512	0,128	0,512	14 (100)	-	-
	<i>Eubacterium</i> spp. (8)	0,008-0,512	0,512	-	8 (100)	-	-
AMOXICILINA- ÁCIDO CLAVULÁNICO	<i>Prevotella</i> spp. (58)	0,016-2	1	1	58 (100)	-	-
	<i>Peptostreptococcus</i> spp. (30)	0,016-0,512	0,256	0,512	30 (100)	-	-
	<i>Bacteroides</i> spp. (22)	1-8	2	8	20 (90,9)	2 (9,1)	-
	<i>Fusobacterium</i> spp. (20)	0,016-1	0,128	1	20 (100)	-	-
	<i>Veillonella</i> spp. (20)	0,128-2	0,256	2	20 (100)	-	-
	<i>Clostridium</i> spp. (14)	0,128-0,512	0,512	0,512	14 (100)	-	-
	<i>Eubacterium</i> spp. (8)	0,128-4	1	-	8 (100)	-	-
CLINDAMICINA	<i>Prevotella</i> spp. (58)	0,008-≥16	0,256	16	46 (79,3)	-	12 (20,7)
	<i>Peptostreptococcus</i> spp. (30)	0,008-8	0,256	8	22 (73,3)	2 (6,7)	6 (20)
	<i>Bacteroides</i> spp. (22)	0,128-≥16	≥16	≥16	10 (45,5)	-	12 (54,5)
	<i>Fusobacterium</i> spp. (20)	0,016-0,512	0,128	0,512	20 (100)	-	-
	<i>Veillonella</i> spp. (20)	0,016-≥16	0,064	≥16	18 (90)	-	2 (10)
	<i>Clostridium</i> spp. (14)	0,256-4	2	4	12 (85,7)	2 (14,3)	-
	<i>Eubacterium</i> spp. (8)	0,256-1	1	-	8 (100)	-	-
METRONIDAZOL	<i>Prevotella</i> spp. (58)	0,016-4	0,512	2	58 (100)	-	-
	<i>Peptostreptococcus</i> spp. (30)	0,064-1	0,512	1	30 (100)	-	-
	<i>Bacteroides</i> spp. (22)	0,128-2	0,512	2	22 (100)	-	-
	<i>Fusobacterium</i> spp. (20)	0,032-0,512	0,064	0,512	20 (100)	-	-
	<i>Veillonella</i> spp. (20)	0,256-2	0,512	2	20 (100)	-	-
	<i>Clostridium</i> spp. (14)	0,128-1	1	1	14 (100)	-	-
	<i>Eubacterium</i> spp. (8)	0,256-0,512	0,512	-	8 (100)	-	-
AZITROMICINA	<i>Prevotella</i> spp. (58)	0,512-≥16	0,512	≥16	NA	NA	NA
	<i>Peptostreptococcus</i> spp. (30)	0,064-4	1	4	NA	NA	NA
	<i>Bacteroides</i> spp. (22)	8-≥16	8	≥16	NA	NA	NA
	<i>Fusobacterium</i> spp. (20)	0,032-8	0,256	8	NA	NA	NA
	<i>Veillonella</i> spp. (20)	1-≥16	4	≥16	NA	NA	NA
	<i>Clostridium</i> spp. (14)	0,256-2	0,256	2	NA	NA	NA
	<i>Eubacterium</i> spp. (8)	0,128-2	2	-	NA	NA	NA

¹ Las especies bacterianas identificadas en los distintos géneros bacterianos fueron: 58 *Prevotella* spp. (24 *P. buccae*, 18 *P. intermedia*, 6 *P. bivia* y 10 *Prevotella* spp.); 30 *Peptostreptococcus* spp. (14 *P. micros*, 10 *P. magnus*, 2 *P. asaccharolyticus* y 4 *Peptostreptococcus* spp.); 22 *Bacteroides* spp. (10 *B. fragilis*, 6 *B. distasonis*, 2 *B. uniformis*, 2 *B. vulgatus* y 2 *B. thetaiotaomicron*); 20 *Fusobacterium* spp. (10 *F. necrophorum*, 6 *F. nucleatum* y 4 *Fusobacterium* spp.); 20 *Veillonella* spp. (6 *V. parvula*, 14 *Veillonella* spp.); 14 *Clostridium* spp. (12 *C. perfringens* and 2 *C. innocuum*) y 8 *Eubacterium* spp. (6 *E. lentum* y 2 *Eubacterium* spp.).

² CMI, concentración mínima inhibitoria.

³ CMI₅₀, concentración que inhibe el crecimiento del 50% de la población bacteriana.

⁴ CMI₉₀, concentración que inhibe el crecimiento del 90% de la población bacteriana.

⁵ S, sensible.

⁶ RI, resistencia intermedia.

⁷ AR, resistente.

⁸ NA, no aplicable.

Para la interpretación cualitativa se aplicaron los criterios del CLSI¹⁷.

► **Tabla 2.** CMI₅₀, CMI₉₀ y rango de CMI a telitromicina y moxifloxacino de diferentes géneros de anaerobios estrictos de origen oral (n= 172 aislamientos).

ANTIBIÓTICO	GÉNERO BACTERIANO (nº) ¹	RANGO CMI (mg/l) ²	CMI ₅₀ (mg/l) ³	CMI ₉₀ (mg/l) ⁴
TELITROMICINA	<i>Prevotella</i> spp. (58)	0,008-≥16	0,256	2
	<i>Peptostreptococcus</i> spp. (30)	0,008-0,512	0,016	0,128
	<i>Bacteroides</i> spp. (22)	0,512-≥16	8	≥16
	<i>Fusobacterium</i> spp. (20)	0,016-≥16	4	≥16
	<i>Veillonella</i> spp. (20)	0,008-4	0,512	4
	<i>Clostridium</i> spp. (14)	0,016-0,512	0,128	0,512
	<i>Eubacterium</i> spp. (8)	0,064-0,512	0,512	-
MOXIFLOXACINO	<i>Prevotella</i> spp. (58)	0,008-4	0,512	1
	<i>Peptostreptococcus</i> spp. (30)	0,032-2	0,256	1
	<i>Bacteroides</i> spp. (22)	0,256-≥16	2	≥16
	<i>Fusobacterium</i> spp. (20)	0,008-0,256	0,128	0,256
	<i>Veillonella</i> spp. (20)	0,064-2	0,064	2
	<i>Clostridium</i> spp. (14)	0,256-1	0,500	1
	<i>Eubacterium</i> spp. (8)	0,008-0,256	0,128	-

¹ Las especies bacterianas identificadas en los distintos géneros bacterianos fueron: 58 *Prevotella* spp. (24 *P. buccae*, 18 *P. intermedia*, 6 *P. bivia* y 10 *Prevotella* spp.); 30 *Peptostreptococcus* spp. (14 *P. micros*, 10 *P. magnus*, 2 *P. asaccharolyticus* y 4 *Peptostreptococcus* spp.); 22 *Bacteroides* spp. (10 *B. fragilis*, 6 *B. distasonis*, 2 *B. uniformis*, 2 *B. vulgatus* y 2 *B. thetaiotaomicron*); 20 *Fusobacterium* spp. (10 *F. necrophorum*, 6 *F. nucleatum* y 4 *Fusobacterium* spp.); 20 *Veillonella* spp. (6 *V. parvula*, 14 *Veillonella* spp.); 14 *Clostridium* spp. (12 *C. perfringens* and 2 *C. innocuum*) y 8 *Eubacterium* spp. (6 *E. lentum* y 2 *Eubacterium* spp.).

² CMI, concentración mínima inhibitoria.

³ CMI₅₀, concentración que inhibe el crecimiento del 50% de la población bacteriana.

⁴ CMI₉₀, concentración que inhibe el crecimiento del 90% de la población bacteriana.

Eick et al en 1999²⁰ y Sobottka et al en 2002²¹ detectaron porcentajes elevados de resistencia frente a penicilina en anaerobios estrictos aislados de abscesos odontogénicos (45 y 37% respectivamente). En España en 2006, Brescó et al⁵ encontraron que el 22% de los anaerobios estrictos de origen oral (aislados de infecciones odontogénicas de localización periapical y pericoronaritis) eran resistentes a AMX. En la presente serie, casi la mitad de los aislamientos analizados mostraron resistencia a AMX, presentando los mayores porcentajes los géneros *Bacteroides* spp. y *Prevotella* spp.. Sin embargo, prácticamente el 100% de las bacterias anaerobias estrictas fueron sensibles a AMX-CLV, siendo estos hallazgos similares a los observados por otros autores²²⁻²⁴. Estos resultados confirman que el principal mecanismo de resistencia bacteriana frente a AMX es la producción de beta-lactamasas²⁵.

Se detectó resistencia a CLI ($\text{CMI}_{90} \geq 16 \text{ mg/l}$) en el 18,6% de los anaerobios estrictos. Los *Bacteroides* spp. presentaron las CMI_{50} y CMI_{90} más elevadas a CLI (en ambos casos $\geq 16 \text{ mg/l}$), y el mayor porcentaje de resistencia (54,5%). El 90-100% de los aislamientos de *Veillonella* spp., *Fusobacterium* spp. y *Eubacterium* spp. fueron sensibles a CLI (rango de $\text{CMI} = 0,016 - \geq 16 \text{ mg/l}$). Kuriyama et al^{26,27} y Eckert et al²⁸, observaron una prevalencia del 100 y 98,6% de sensibilidad a CLI respectivamente en anaerobios estrictos aislados de infecciones odontogénicas (*Peptostreptococcus* spp., *Eubacterium* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp. y *Porphyromonas* spp.). Por el contrario, algunos autores españoles han demostrado recientemente que el 18% de los anaerobios estrictos aislados de infecciones de localización periapical y pericoronaritis eran resistentes a CLI, especialmente *Bacteroides forsythus* y *Prevotella intermedia*⁷, porcentaje que concuerda con el obtenido en la presente serie (*Bacteroides* spp. fue el género que presentó mayor resistencia a CLI).

Todos los aislamientos bacterianos fueron sensibles a MTZ ($\text{CMI}_{90} = 1 \text{ mg/l}$), aunque se detectaron diferencias significativas en los valores de CMI_{90} entre pacientes periodontalmente sanos y aquellos con periodontitis moderada-severa (2 y 1 mg/l respectivamente). Los valores más bajos de CMI_{50} y CMI_{90} a MTZ (0,064 y 0,512 mg/l respectivamente) correspondieron a los *Fusobacterium* spp.. Eick et al en 1999²⁰ y Sixou et al en 2003²⁹ en 2 estudios sobre anaerobios estrictos aislados en abscesos odontogénicos, periodontitis y pericoronaritis respectivamente, obtuvieron un 100% de aislamientos sensibles al MTZ. En este sentido, Ready et al³⁰ en un estudio en 35 niños sanos no encontró anaerobios estrictos resistentes a MTZ en la microflora oral, resultado que coincide con el descrito en la presente serie. Por el contrario, Goumas et al⁸, en un trabajo en 52 pacientes griegos con abscesos periapicales, describieron un 20% de media de resistencia a MTZ en 40 aislamientos anaerobios (*Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Propionibacterium* spp. y *Fusobacterium* spp.). En este estudio, el 33% de los pacientes había sido tratado con diversos antibióticos entre 1-10 días previos a la recogida de los especímenes. Otros autores españoles han encontrado recientemente una elevada prevalencia de resistencia a MTZ (85%) en anaerobios estrictos aislados en infecciones periapicales y pericoronaritis, especialmente del tipo *Bacteroides forsythus*, *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella intermedia*⁷.

La CMI₅₀ de anaerobios estrictos para AZM fue de 1 mg/l y la CMI₉₀ fue ≥ 16 mg/l. Los valores más altos de CMI₅₀ y CMI₉₀ frente a AZM correspondieron a *Bacteroides* spp. (8 mg/l y ≥ 16 mg/l respectivamente) y *Veillonella* spp. (4 mg/l y ≥ 16 mg/l respectivamente). Van Winkelhoff et al³¹ obtuvieron en una población española adulta con periodontitis no tratada, porcentajes significativos de crecimiento de anaerobios estrictos en placas de agar sangre selectivas para AZM (2 mg/l), que oscilaron entre un 25% para *Bacteroides forsythus* y un 17,4% para *Prevotella intermedia*. Jacinto et al⁹, en una serie de bacterias anaerobias estrictas aisladas en conductos radiculares de dientes con periodontitis apical, detectaron poca actividad de la AZM frente a determinados géneros bacterianos como *Fusobacterium* spp. y *Prevotella* spp. (rango de CMI₉₀= 4-12 mg/l). En la presente serie, la AZM fue poco activa frente a los anaerobios estrictos, siendo un 18% el porcentaje de especímenes inhibidos con una concentración de 0,4 mg/l (concentración plasmática media que se alcanza tras 1 dosis oral única de 500 mg de AZM)³²; esta baja actividad fue todavía más pronunciada frente a *Bacteroides* spp. y *Veillonella* spp..

Las CMI₅₀ y CMI₉₀ de anaerobios estrictos frente a TLM fueron 0,256 y 8 mg/l respectivamente. Se obtuvieron diferencias significativas en los valores de CMI₉₀ entre los pacientes periodontalmente sanos y aquellos con periodontitis del adulto moderada-severa no tratada (4 y 16 mg/l respectivamente). Se constató una mayor actividad de TLM frente a *Peptostreptococcus* spp. (CMI₅₀= 0,016 mg/l y CMI₉₀= 0,128 mg/l) y *Clostridium* spp. (CMI₅₀= 0,128 mg/l y CMI₉₀= 0,512 mg/l). Los niveles de actividad de TLM más bajos correspondieron a *Bacteroides* spp. (CMI₅₀= 8 mg/l y CMI₉₀ ≥ 16 mg/l) y *Fusobacterium* spp. (CMI₅₀= 4 mg/l y CMI₉₀ ≥ 16 mg/l). En la literatura, no hemos encontrado ningún trabajo en el que se haya testado la actividad de la TLM en anaerobios estrictos de origen oral. Goldstein et al³³ demostraron una elevada eficacia de la TLM frente a *Prevotella* spp. (rango de CMI₉₀= 0,25-0,5 mg/l), *Propionibacterium* spp. (CMI₉₀ $\leq 0,015$ mg/l), y *Peptostreptococcus* spp. (rango de CMI₉₀= 0,03-0,06 mg/l) aislados en muestras procedentes de punciones antrales en pacientes con sinusitis; sin embargo, en ese estudio la TLM resultó poco activa frente a *Fusobacterium* spp. (CMI₉₀= 16 mg/l) y *Veillonella* spp. (CMI₉₀= 8 mg/l). En la serie de Wexler et al³⁴, se detectó elevada actividad de la TLM frente a ciertos tipos de anaerobios estrictos (*Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp. no-fragilis y *Clostridium perfringens*), aunque sólo inhibió el 10% de *B. fragilis*, el 50% de

otros microorganismos del grupo *B. fragilis* y no fue activa frente al grupo *Fusobacterium mortiferum/varium*. En la presente serie el 80% de los aislamientos se inhibieron a una concentración de 2 mg/l (concentración plasmática media tras la administración de 1 dosis única oral de 800 mg de TLM)³². La TLM fue poco activa frente a *Bacteroides* spp. y *Fusobacterium* spp.. Sin embargo, la TLM se mostró eficaz frente a *Prevotella* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp. y *Eubacterium* spp..

Las CMI₅₀ y CMI₉₀ de anaerobios estrictos frente a MXF fueron 0,256 y 2 mg/l respectivamente. Se obtuvieron diferencias significativas en los valores de CMI₉₀ entre los pacientes periodontalmente sanos y aquellos con periodontitis del adulto moderada-severa no tratada (8 y 1 mg/l respectivamente). Se obtuvo una mayor eficacia de MXF frente a *Fusobacterium* spp. (CMI₅₀ = 0,128 mg/l y CMI₉₀ = 0,256 mg/l) y los niveles de actividad más bajos del MXF correspondieron a *Bacteroides* spp. (CMI₅₀ = 2 mg/l y CMI₉₀ ≥ 16 mg/l). Ackerman et al³⁵ señalaron que el MXF presenta elevados niveles de actividad frente a los patógenos anaerobios estrictos de mayor relevancia clínica, ya que en su estudio inhibió el 97% de los 292 aislamientos analizados a una concentración de 4 mg/l. En 2002, Milazzo et al²⁴ demostraron que MXF presenta una elevada actividad frente a *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. y *Fusobacterium* spp. (rango de CMI₉₀ = 0,12-0,5 mg/l) aislados de infecciones periodontales, y Sobottka et al²¹ lo confirmaron frente a *Prevotella* spp. (CMI₉₀ = 1 mg/l) aisladas de abscesos odontogénicos. En consonancia con estos resultados, en la presente serie MXF fue activo frente a todos los géneros de anaerobios estrictos estudiados: el 94% de los cultivos se inhibieron a una concentración de 4 mg/l (concentración plasmática media que se alcanza tras la administración de 1 dosis oral única de 400 mg de MXF)³², exceptuando a los *Bacteroides* spp..

En conclusión, las bacterias anaerobias estrictas patógenas, no patógenas y oportunistas, presentaron elevados porcentajes de resistencia a AMX y CLI, y altos valores de CMI frente a AZM en ausencia de tratamientos antibióticos recientes. El MXF mostró una actividad comparable a la detectada frente a AMX-CLV y MTZ, y superior a la de TLM. En consecuencia, MXF podría representar una posible alternativa antimicrobiana frente a anaerobios estrictos de origen oral, especialmente en pacientes con alergia, intolerancia o bajos niveles de respuesta a AMX-CLV o MTZ.

Referencias

1. Tanner A, Stillman N. Oral and dental infections with anaerobic bacteria: Clinical features, predominant pathogens, and treatment. *Clin Infect Dis* 1993;16:S304-9.
2. Bascones A, Aguirre JM, Bermejo A, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones bacterianas odontogénicas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;9:363-76.
3. Bisharat N, Goldstein L, Raz R, Elias M. Gram-negative anaerobic endocarditis: Two case reports and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:651-4.
4. American Dental Association, American Academy of Orthopaedic Surgeons. Antibiotic prophylaxis for dental patients with total joint replacements. *JADA* 2003;134:895-9.
5. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997;277:1794-801.
6. Gould FK, Elliot TSJ, Foweraker J, et al. Guidelines for the prevention of endocarditis: Report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:1035-42.
7. Brescó-Salinas M, Costa-Riu N, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Susceptibilidad antibiótica de las bacterias causantes de infecciones odontogénicas. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 2006;11:E70-75.
8. Goumas PD, Naxakis SS, Papavasiliou DA, Moschovakis ED, Tsintsois SJ, Skoutelis A. Periapical abscesses: Causal bacteria and antibiotic sensitivity. *J Chemother* 1997;9:415-9.
9. Jacinto RC, Gomes BP, Ferraz CC, Zaia AA, Filho FJ. Microbiological analysis of infected root canals from symptomatic and asymptomatic teeth with periapical periodontitis and the antimicrobial susceptibility of some isolated anaerobic bacteria. *Oral Microbiol Immunol* 2003;18:285-92.
10. Johnson AP. Telithromycin. Aventis Pharma. *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2:1691-701.
11. Spiers KM, Zervos MJ. Telithromycin. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2:685-93.
12. Caeiro JP, Iannini PB. Moxifloxacin (Avelox): A novel fluoroquinolone with a broad spectrum of activity. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2003;1:363-70.
13. Miravittles M. Moxifloxacin in respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:283-93.
14. Fosner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006;33:401-7.
15. Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, Mac-Kenzie D, Shearer B. Bacteraemia following periodontal procedures. *J Clin Periodontol* 2005;32:708-13.
16. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, ed. *Manual of Clinical Microbiology*, 7th edn. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1999.
17. NCCLS. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria, approved standard, 6th edn. NCCLS document M11-A6 (ISBN 1-56238-517-8). Wayne, PA: NCCLS, 2004.
18. NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 14th informational supplement. NCCLS document M100-S14 (ISBN 1-56238-516-X). Wayne, PA: NCCLS, 2004.

19. Rasmussen BA, Bush K, Tally FP. Antimicrobial resistance in anaerobes. *Clin Infect Dis* 1997;24:S110-20.
20. Eick S, Pfister W, Straube E. Antimicrobial susceptibility of anaerobic and capnophilic bacteria isolated from odontogenic abscesses and rapidly progressive periodontitis. *Int J Antimicrob Agents* 1999;12:41-6.
21. Sobottka I, Cachovan G, Stürenburg E, et al. *In vitro* activity of moxifloxacin against bacteria isolated from odontogenic abscesses. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:4019-21.
22. Khemaleelakul S, Baumgartner C, Pruksakorn S. Identification of bacteria in acute endodontic infections and their antimicrobial susceptibility. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:746-55.
23. Lewis MAO, Parkhurst CL, Douglas CWI, et al. Prevalence of penicillin resistant bacteria in acute suppurative oral infection. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:785-91.
24. Milazzo I, Blandino G, Musumeci R, Nicoletti G, Lo Bue AM, Speciale A. Antibacterial activity of moxifloxacin against periodontal anaerobic pathogens involved in systemic infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:451-6.
25. Handal T, Olsen I, Walker CB, Caugant DA. β -lactamase production and antimicrobial susceptibility of subgingival bacteria from refractory periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 2004;19:303-8.
26. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:600-8.
27. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriology and antimicrobial susceptibility of Grampositive cocci isolated from pus specimens of orofacial odontogenic infections. *Oral Microbiol Immunol* 2002;17:132-5.
28. Eckert AW, Mauere P, Wilhelms D, Schubert J. Bacterial spectra and antibiotics in odontogenic infections. Renaissance of the penicillins?. *Mund Kiefer Gesichts Chir* 2005;9:377-83.
29. Sixou JL, Magaud C, Jolivet-Gougeon A, Cormier M, Bonnaure-Mallet M. Evaluation of the mandibular third molar pericoronitis flora and its susceptibility to different antibiotics prescribed in France. *J Clin Microbiol* 2003;41:5794-7.
30. Ready D, Bedi R, Spratt DA, Mullany P, Wilson M. Prevalence, proportions, and identities of antibiotic-resistant bacteria in the oral microflora of healthy children. *Microb Drug Resist* 2003;9:367-72.
31. Van Winkelhoff AJ, González DH, Winkel EG, Dellemijn-Kippuw N, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Sanz M. Antimicrobial resistance in the subgingival microflora in patients with adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 2000;27:79-86.
32. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA. The Sanford guide to antimicrobial therapy, 35th ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, Inc., 2005.
33. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrrel KL, Fernández H. *In vitro* activities of telithromycin and 10 oral agents against aerobic and anaerobic pathogens isolated from antral puncture specimens from patients with sinusitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1963-7.

34. Wexler HM, Molitoris E, Molitoris D, Finegold SM. *In vitro* activity of telithromycin (HMR 3647) against 502 strains of anaerobic bacteria. J Antimicrob Chemother 2001;47:467-9.
35. Ackerman G, Schaumann R, Pless B, Claros MC, Goldstein EJ, Rodloff AC. Comparative activity of moxifloxacin *in vitro* against obligate anaerobic bacteria. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:228-32.

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO EN INFECCIONES ODONTOGÉNICAS

Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology
2005;100:263-4

Al editor:

Nos gustaría hacer algunos comentarios en relación al interesante artículo de Stefanopoulos y Kolokotronis titulado "Importancia clínica de las bacterias anaerobias en infecciones odontogénicas agudas" (*Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:398-408). Coincidimos con los autores en que en la gran mayoría de los abscesos odontológicos se aísla flora bacteriana mixta, y en que el tratamiento antimicrobiano suele ser empírico. Sin embargo, la elección del antibiótico debe ser objeto de análisis.

Se ha demostrado que los estreptococos son los microorganismos predominantes en las primeras fases de la infección, y que se corresponden clínicamente con la celulitis y la formación del absceso. Recientemente, en España, nuestro grupo ha analizado una serie de 50 estreptococos grupo viridans (*S. mitis*, *S. salivarius* y *S. anginosus*), procedentes de abscesos odontogénicos de 24-48 horas de evolución. La mayoría de los estreptococos fueron sensibles a antibióticos beta-lactámicos como penicilina (PENI), ampicilina (AMP) y amoxicilina (AMX) (94%, 96% y 96% de sensibilidad respectivamente) (Tabla 1).

► **Tabla 1.** Porcentaje de sensibilidad, CMI₅₀, CMI₉₀ y rango de CMI de estreptococos aislados en abscesos odontogénicos.

Antibiótico	CMI			SENSIBILIDAD (%)		
	Rango	CMI ₅₀	CMI ₉₀	S	RI	AR
Penicilina	0,006-32	0,064	0,750	72	22	6
Ampicilina	0,015-12	0,064	0,500	74	22	4
Amoxicilina	0,015-12	0,064	0,500	72	24	4
Eritromicina	0,015-≥256	1	24	38	2	60
Clindamicina	0,015-≥256	0,047	0,940	86	2	12
Moxifloxacin	0,0120-380	0,064	0,190	100 ^a	-	-

CMI₅₀, CMI₉₀: concentración mínima de antibiótico que inhibe el crecimiento del 50% y 90% de los aislamientos respectivamente.

S: sensible; RI: resistencia intermedia; AR: altamente resistente.

^aEstándares del NCCLS para *Streptococcus pneumoniae*.

Sin embargo, el 60% de los aislamientos fueron resistentes a eritromicina (EM) y el 12% a clindamicina (CLI). En todos los aislamientos se obtuvieron CMI₉₀ bajas a una nueva fluoroquinolona, el moxifloxacino (MXF) (Tabla 1).

Eventualmente, las infecciones odontogénicas pueden diseminarse por vía hematógena a otras localizaciones extraorales. Los *Streptococcus* spp. son las principales bacterias implicadas en el desarrollo de infecciones focales como la endocarditis bacteriana y los abscesos cerebrales. Nuestro grupo estudió la sensibilidad de 81 estreptococos orales aislados en muestras de sangre periférica recogidas post-exodoncia a estos mismos antimicrobianos; la mayoría de los estreptococos fueron sensibles a beta-lactámicos, pero la resistencia a EM y CLI fue del 40% y 21% respectivamente. La CMI₉₀ a MXF fue 0,125 mg/l¹.

En consecuencia, los antibióticos seleccionados para el tratamiento de infecciones odontogénicas deben ser eficaces frente a estreptococos y bacterias anaerobias^{2,3}. Coincidimos con Stefanopoulos y Kolokotronis en que las penicilinas continúan siendo los antibióticos de elección. Sin embargo, nuestros resultados revelan que la EM es una pobre alternativa frente a estreptococos y que hay una resistencia emergente a la CLI. Además, la baja sensibilidad a EM puede predecir resistencia cruzada a macrólidos como azitromicina (AZM) y claritromicina⁴. La presencia del gen *mef* (fenotipo M) implica resistencia a los macrólidos con anillos de 14 y 15 átomos. El gen *erm* (fenotipo MLS_B) confiere resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas. En una serie de estreptococos resistentes a EM aislados en hemocultivos post-exodoncia en pacientes españoles, el 45% de los aislamientos expresaban el gen *mefA* y el 45% el gen *ermB*⁵. En consecuencia, los estreptococos podrían tener un papel como “reservorios genéticos” y transferir estos genes de resistencia a otras bacterias. Además, la AZM podría resultar un fármaco poco adecuado para el tratamiento de infecciones odontogénicas en nuestro entorno.

En resumen, la sensibilidad antimicrobiana de las bacterias aisladas en abscesos odontogénicos puede diferir entre países. En nuestro entorno, el principal problema reside en la elección de antibióticos en pacientes alérgicos a beta-lactámicos. Algunos fármacos sintetizados en los últimos años como las fluoroquinolonas, muestran buenos

niveles de actividad frente a estreptococos y anaerobios orales^{1,3,6}, y podrían resultar de utilidad en determinadas circunstancias.

Referencias

1. Tomás I, Álvarez M, Limeres J, et al. *In vitro* activity of moxifloxacin compared to other antimicrobials against *streptococci* isolated from iatrogenic oral bacteremia in Spain. *Oral Microbiol Immunol* 2004;19:331-5.
2. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:600-8.
3. Sobottka I, Cachovan G, Stürenburg E, Ahlers MO, Laufs R, Platzer U. *In vitro* activity of moxifloxacin against bacteria isolated from odontogenic infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:4019-21.
4. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fourteenth informational supplement. NCCLS document M100-S14. Wayne, PA: NCCLS, 2004.
5. Tomás I, Álvarez M, López-Meléndez C, Limeres J, Tomás M, Diz P. *In vitro* activity of telithromycin against *mef*(A) and *erm*(B) erythromycin resistant *viridans streptococci* isolated from bacteremia of oral origin in Spain. *Oral Microbiol Immunol* 2005;20:35-8.
6. Milazzo I, Blandino G, Musumeci R, Nicoletti G, Lo Bue AM, Speciale A. Antibacterial activity of moxifloxacin against periodontal anaerobic pathogens involved in systemic infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:451-6.

EFICACIA CLÍNICA DEL MOXIFLOXACINO EN EL TRATAMIENTO DE ABSCESOS ODONTOGÉNICOS SUBMUCOSOS

Semergen

2006;32:58-62

RESUMEN

Introducción

En la terapéutica de los abscesos odontogénicos a menudo es necesario prescribir un tratamiento antibiótico. El objetivo del presente estudio fue analizar la eficacia clínica del moxifloxacin en el tratamiento farmacológico de abscesos odontogénicos submucosos.

Pacientes y Métodos

Se realizó un ensayo clínico comparando la eficacia de moxifloxacin y amoxicilina-ácido clavulánico, administrados por vía oral, en el tratamiento de abscesos odontogénicos en 2 Unidades de Salud Bucodental de la red de Atención Primaria del Servicio Gallego de Salud. El grupo de estudio lo compusieron 80 pacientes que presentaban abscesos odontogénicos submucosos. Tras una exploración inicial, los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en 2 grupos: A (recibieron moxifloxacin 400 mg/ 24 horas/ 5 días), y B (recibieron amoxicilina-ácido clavulánico 500/125 mg/ 8 horas/ 7 días). A todos los pacientes se les prescribió dexibuprofeno (400 mg/ 8 horas/ 3 días). La valoración de las características clínicas de los abscesos se efectuó aplicando una versión modificada de los "Criterios de evaluación de eficacia para antibióticos" de la Sociedad Japonesa de Cirugía Oral.

Resultados

Tras completar el tratamiento farmacológico los pacientes fueron reevaluados. Ambos grupos evolucionaron positivamente sin que se obtuviesen diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas. El grado de adherencia al tratamiento fue mejor entre los pacientes tratados con moxifloxacin.

Conclusiones

Consideramos que en determinadas situaciones como alergias a antibióticos beta-lactámicos o resistencias a macrólidos, el moxifloxacin podría constituir una alternativa en el tratamiento farmacológico de los abscesos odontogénicos submucosos.

Introducción

Los Abscesos Odontogénicos (AO) constituyen una de las patologías infecciosas más prevalentes del territorio orofacial¹. Son infecciones de origen dental caracterizadas por dolor e inflamación local o difusa, y un cuadro de sintomatología abigarrada que puede incluir: trismus, disfagia, incapacidad funcional, fatiga o pirexia.

Además de la inherente morbilidad, su importancia radica en la capacidad de diseminación tanto a territorios vecinos^{2,3} como a distancia^{4,5}, debido a la difusión de los microorganismos patógenos por vía periapical, periodontal o hematógena^{5,6}.

En la mayoría de los AO se aísla flora polimicrobiana aeróbica, anaerobios facultativos y bacterias anaerobias estrictas^{7,8}. Los microorganismos predominantes son *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Actinomyces* spp., y *Streptococcus* spp., especialmente del grupo *viridans*^{9,10}.

El abordaje de este tipo de entidades implica generalmente su drenaje quirúrgico y/o la administración de tratamiento farmacológico antibiótico¹¹⁻¹³, dependiendo de la intensidad y fase evolutiva del cuadro, y del grado de compromiso sistémico del huésped. Algunos autores han señalado que los AO constituyen la principal indicación de prescripción de antibióticos en la práctica odontológica, representando casi el 25% del total de las prescripciones¹⁴. Las penicilinas son el fármaco de primera elección en el tratamiento quimioterápico de los AO. Sin embargo, debido al paulatino desarrollo de resistencias a los antimicrobianos de uso común en Odontología¹⁵ y al colectivo de pacientes alérgicos a los beta-lactámicos, en los últimos años se han propuesto antibióticos alternativos para el tratamiento de este tipo de procesos, incluyendo metronidazol, clindamicina y azitromicina^{9,12,16}.

El objetivo de este estudio fue analizar la eficacia clínica y la tolerabilidad de una fluoroquinolona, el moxifloxacino (MXF), frente a las de un antibiótico beta-lactámico de uso habitual en el ámbito odontológico, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico (AMX-CLV), en el tratamiento farmacológico de los AO.

Material y métodos

Se realizó un ensayo clínico comparando la eficacia de MXF y AMX-CLV administrados por vía oral, en el tratamiento de AO submucosos.

La determinación del tamaño muestral se realizó en base a la variable de referencia “adherencia al tratamiento”, porque su nivel de sensibilidad en los grupos MXF y AMX-CLV es presumiblemente detectable en caso de que realmente exista. Aplicando el método de transformación inversa del seno para muestras independientes, el número estimado de pacientes para grupos del mismo tamaño fue de $n=60$ y para grupos de diferente tamaño de $n=68$.

El grupo de estudio lo conformaron 80 pacientes, con un rango de edad entre 19 y 70 años, que solicitaron atención odontológica en 2 Unidades de Salud Bucodental de la red de Atención Primaria del Servicio Gallego de Salud, por presentar AO sin afectación de planos profundos que no requerían drenaje quirúrgico.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes menores de 18 años, mujeres embarazadas, antecedentes de alteraciones digestivas, hepáticas o renales, existencia de alguna de las contraindicaciones de uso reconocidas para ambos fármacos o antecedentes de intolerancia a alguno de ellos, enfermedades asociadas a estados de inmunosupresión, consumo de antibióticos durante las 6 semanas previas al estudio y sospecha de incumplimiento de las órdenes médicas.

A todos los pacientes se les realizó una historia médica y una exploración odontológica que confirmó la presencia del AO. La valoración de las características clínicas de los AO se efectuó aplicando una versión modificada de los “Criterios de evaluación de eficacia para antibióticos” de la Sociedad Japonesa de Cirugía Oral, empleados en estudios previos^{17,18}. Se recogió información sobre el tiempo de evolución del AO y sus características clínicas incluyendo el dolor, la tumefacción intraoral, el enrojecimiento en la zona de la lesión, la celulitis facial y el trismus, que se valoraron de forma semicuantitativa como: ausente, leve, moderado y severo. También se registró la presencia/ausencia de otras variables clínicas como fístulas y adenopatías.

El colectivo de estudio se distribuyó en 2 grupos en base a un muestreo aleatorio simple: grupo A, con una posología de MFX 400 mg cada 24 horas durante 5 días, y grupo B, que recibieron AMX-CLV 500/125 mg cada 8 horas durante 7 días. Además, a todos los pacientes se les prescribió dexibuprofeno (400 mg cada 8 horas durante 3 días).

Al finalizar el tratamiento antibiótico los pacientes fueron reexaminados por el mismo observador para analizar la evolución clínica del AO. La presencia de cada uno de los signos y síntomas detectados en la exploración inicial fue reevaluada aplicando la misma metodología. Comparando los registros obtenidos en ambas observaciones, la evolución clínica de cada variable se clasificó como: remisión completa (ausencia del signo/síntoma observado en la exploración inicial), mejoría (evolución clínica favorable pero persistente en la segunda exploración), o fracaso (no mejoría o empeoramiento). Los pacientes fueron interrogados sobre la aparición de reacciones adversas o efectos secundarios durante el curso del tratamiento, y sobre el consumo de medicación concomitante.

El análisis estadístico de las distintas variables se realizó aplicando el test exacto de Fisher considerando significativos los valores de $p < 0,05$.

Todos los pacientes dieron por escrito su consentimiento para la participación en este estudio. El diseño del estudio recibió la aprobación del Comité de Ética de la Universidad de Santiago de Compostela.

Resultados

De los 80 pacientes del grupo de estudio, 35 se incluyeron en el grupo A y 45 en el B. Las características demográficas de los 2 grupos fueron semejantes. La edad media fue 43 ± 16 años (grupo A= 46 ± 16 años y grupo B= 42 ± 16 años) y también se obtuvo una distribución similar por sexos (grupo A= 48% varones y 52% mujeres; grupo B= 49% varones y 51% mujeres).

Ambos grupos mostraron un estado de salud oral inicial análogo, al evaluar la presencia de placa dental supragingival y cálculo subgingival, la prevalencia de bolsas

periodontales y los valores del índice CAO (C= caries; A= ausencias; O= obturaciones). El 70% de los pacientes del colectivo de estudio presentaban entre 1 y 5 ausencias dentarias; el 90% entre 1 y 5 obturaciones, y el 27% de los participantes no tenían caries activas en el momento de la exploración.

Las características de los AO también fueron análogas en ambos grupos. La mayoría de los AO tenían su origen en molares o premolares (n= 64), eran de localización vestibular (n= 75), y secundarios a caries (n= 58) o enfermedad periodontal (n= 17). El tiempo medio de evolución transcurrido desde la aparición de los síntomas hasta la consulta inicial, en la mayoría de los casos fue superior a 48 horas (n= 57) y sólo en 2 pacientes se consideraron AO crónicos (Tabla 1).

► **Tabla 1.** Principales características de los Abscesos Odontogénicos de la presente serie (n= 80).

	DIENTE IMPLICADO nº (%)		LOCALIZACIÓN nº (%)		ETIOLOGÍA nº (%)		TIEMPO EVOLUCIÓN nº (%)	
GRUPO A (MXF) (n= 35)	Incisivos/ Caninos	8 (22)	Vestibular	31 (88)	Caries	24 (68)	<48 h	10 (28)
					Periodontitis	10 (28)	48-72 h	13 (38)
	Molares/ Premolares	27 (78)	Palatina	4 (12)	Otras	1 (4)	≥72 h	12 (34)*
GRUPO B (AMX- CLV) (n= 45)	Incisivos/ Caninos	7 (16)	Vestibular	42 (92)	Caries	32 (71)	<48 h	14 (31)
					Periodontitis	8 (17)	48-72 h	19 (42)
	Molares/ Premolares	35 (84)	Palatina	3 (8)	Otras	5 (12)	≥72 h	12 (27)

MXF= Moxifloxacino.

AMX-CLV = Amoxicilina-ácido clavulánico.

*Incluidos los 2 abscesos crónicos.

h= horas.

Al analizar la severidad de las variables clínicas durante la exploración inicial, no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos A y B. La mayor prevalencia correspondió al dolor (n= 80), seguido de la tumefacción intraoral (n= 70), el enrojecimiento (n= 56), la presencia de fístula (n= 39) y la celulitis facial (n= 25).

Los resultados sobre la evolución clínica de ambos grupos se detallan en la Tabla 2.

► **Tabla 2.** Evolución de las variables clínicas, analizadas al finalizar el tratamiento antibiótico (expresada en número absolutos de casos por categoría).

	DOLOR	ENROJEC.	TUMEFAC.	CELULITIS	FÍSTULA
GRUPO A (MXF) (n= 35)	C= 31 M= 2 F= 2	C= 14 M= 11 F= 1	C= 18 M= 6 F= 5	C= 10 M= 1 F= 0	C= 6 M= 12 F= 6
GRUPO B (AMX-CLV) (n= 45)	C= 36 M= 6 F= 3	C= 16 M= 12 F= 2	C= 20 M= 16 F= 5	C= 9 M= 5 F= 0	C= 6 M= 5 F= 4

MXF= Moxifloxacino.

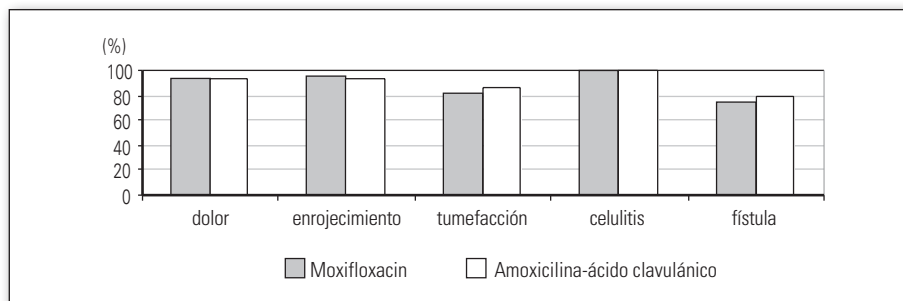
AMX-CLV =Amoxicilina-ácido clavulánico.

Enrojec.: enrojecimiento; Tumefac.: tumefacción.

C= curación; M= mejoría; F= fracaso.

En el grupo A, el dolor desapareció por completo en el 88,5% de los casos, y hubo un 6% de fracasos; los resultados obtenidos en el grupo B fueron estadísticamente similares, aunque el porcentaje de curación completa (desaparición del dolor) fue ligeramente inferior (80%). El enrojecimiento de la mucosa oral evolucionó favorablemente en el 96% de los pacientes del grupo A y en el 94% de los del grupo B. En relación a la tumefacción gingival, se obtuvo un porcentaje de fracasos del 14% en el grupo A y del 17% en el grupo B. Ambos fármacos resolvieron con eficacia las celulitis faciales, sin que en ninguno de los 2 grupos se detectase ningún fracaso. Aplicando el test exacto de Fisher, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) al analizar la evolución de las variables clínicas en forma dicotómica (remisión completa o mejoría frente a fracaso) en ambos grupos (Figura 1).

► **Figura 1.** Porcentaje de pacientes con remisión completa o mejoría de los signos y síntomas del absceso odontogénico al finalizar el tratamiento.



Al estudiar la adherencia a MXF y AMX-CLV (en términos de tomas incumplidas= 0 *versus* ≥ 1) se observaron diferencias estadísticamente significativas aplicando el test exacto de Fisher ($p= 0,002$; IC 95%= 1,7-39,1). En el grupo tratado con MXF, 2 pacientes (5,8%) incumplieron 1 de las tomas. Este porcentaje se elevó hasta el 33,3% entre los pacientes que recibieron AMX-CLV (Tabla 3).

► **Tabla 3.** Adherencia al tratamiento en términos de tomas incumplidas.

	Nº DE TOMAS INCUMPLIDAS (%)			
	NINGUNA	1 vez	2 veces	>2 veces
GRUPO A (MXF) (n= 35)	33 (94,2)	2 (5,8)	0	0
GRUPO B (AMX-CLV) (n= 45)	30 (66,7)	9 (20,1)	3 (6,6)	3 (6,6)
TOTAL (n= 80)	63 (78,8)	11 (13,8)	3 (3,7)	3 (3,7)

MXF= Moxifloxacino; AMX-CLV =Amoxicilina-ácido clavulánico.

Los 2 antibióticos fueron en general bien tolerados. La prevalencia de efectos indeseables resultó similar en ambos grupos ($p>0,05$), y todos fueron de baja intensidad, sin que en ningún caso fuese necesario suspender el tratamiento. Los más frecuentes fueron de índole gastro-intestinal: 2 casos de diarrea (1 con MXF y 1 con AMX-CLV), 2 de dolor abdominal (1 con MXF y 1 con AMX-CLV) y 1 de náuseas con AMX-CLV; 2 pacientes que recibieron MXF refirieron mareos y 1 de ellos somnolencia.

Discusión

La combinación AMX-CLV ha demostrado una elevada eficacia en el tratamiento de infecciones odontogénicas¹⁹. Esta circunstancia probablemente justifica que AMX-CLV y clindamicina, sean los antibióticos de elección más frecuentemente empleados en Atención Primaria en infecciones dentales²⁰, lo que determinó la selección de AMX-CLV como principio activo de referencia para el presente trabajo.

El MXF es una fluoroquinolona con elevada actividad frente a microorganismos Gram-positivos, especialmente del género *Streptococcus* spp.. Hasta la fecha no se han publicado estudios comparativos sobre la eficacia de ambos fármacos en infecciones orales, aunque sí se ha contrastado su eficiencia en el tratamiento de otros procesos infecciosos del territorio orofacial como la sinusitis²¹.

Como ya han señalado otros autores¹⁹, determinar la eficacia clínica de un fármaco mediante escalas cualitativas tiene un valor limitado que obliga a analizar los resultados con cautela. Este factor se ha intentado minimizar restringiendo a 2 el número de observadores, que además evaluaron conjuntamente a todos los pacientes, reduciendo al mínimo el período de tiempo entre ambas observaciones y homogeneizando las características de los pacientes incluidos en el grupo de estudio.

En el presente trabajo se constató una evolución clínica favorable tanto en los pacientes tratados con AMX-CLV como en los que recibieron MXF. En el caso de AMX-CLV, los resultados fueron acordes con los obtenidos previamente por otros autores^{17,19,22}. En nuestro estudio el dolor fue la variable más prevalente en la exploración inicial, evolucionando favorablemente con ambos antibióticos. Manso y Bascones²³ ya habían constatado que AMX-CLV era eficaz en la resolución del dolor asociado a infecciones odontogénicas. La eficacia del MXF en el tratamiento del dolor asociado a sinusitis maxilar también se había reflejado en publicaciones previas^{21,24}.

La efectividad de AMX-CLV para mitigar la tumefacción, el enrojecimiento intraoral, la celulitis facial y el trismus asociados a infecciones odontogénicas ya había sido descrita por otros autores^{19,22,23}, y fue similar a la obtenida con MXF. Otras variables como la fiebre o la presencia de linfadenopatías, no se analizaron en profundidad por su escasa prevalencia en la presente serie.

España es un país donde el grado de incumplimiento de las prescripciones farmacológicas es elevado, especialmente en el caso de los antibióticos empleados para el tratamiento de infecciones no graves^{25,26}. El porcentaje de adherencia total en el colectivo de estudio fue del 78,8%, lo que se puede considerar aceptable en relación a otras series²⁷. La adherencia en términos cuantitativos fue mayor en el grupo del MXF que en el de AMX-CLV, aunque desde el punto de vista cualitativo, la repercusión del incumplimiento de 1 toma es probablemente diferente entre ambos grupos.

Los efectos adversos fueron escasos y no obligaron a la suspensión del tratamiento, coincidiendo estos resultados con los obtenidos por otros autores en el tratamiento de sinusitis maxilar²¹. El porcentaje de reacciones adversas fue discretamente mayor en el grupo A que en el B, probablemente porque AMX-CLV no se prescribió en pacientes con antecedentes de intolerancia a este fármaco, circunstancia que se desconocía en el caso del MXF.

Recientemente se ha demostrado que las bacterias aisladas en muestras de pus de AO y en hemocultivos post-exodoncia tienen una importante tasa de resistencia a eritromicina y clindamicina, y por el contrario expresan una elevada susceptibilidad a MXF²⁸⁻³⁰. Los resultados del presente estudio parecen confirmar clínicamente estos hallazgos obtenidos *in vitro*.

En referencia a los costes directos de la antibioterapia, en el caso de AMX-CLV oscilan entre 8 y 14 € (7 días de tratamiento), frente a 24 € de MXF (5 días de tratamiento). Sin embargo, estas estimaciones no tienen en cuenta otros indicadores de costes indirectos que no se han evaluado en este trabajo, como la duración de las bajas laborales.

En consecuencia, consideramos que el MXF podría constituir una alternativa para el tratamiento farmacológico de AO submucosos, en pacientes alérgicos a antibióticos beta-lactámicos o con resistencia a macrólidos.

Referencias

1. Morales-Angulo C, Bezos Capelastegui JT, García Mantilla J, Carrera Herrero F, Pia Roiz M. Head and neck abscesses. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 2001;28:613-20.
2. Wang LF, Kuo WR, Lin CS, Lee KW, Huang KJ. Space infection of the head and neck. *Kaohsiung J Med Sci* 2002;18:386-92.
3. Poon TL, Lee WY, Ho WS, Pang KY, Wong CK. Odontogenic subperiosteal abscess of orbit: A case report. *J Clin Neurosci* 2001;8:469-71.
4. Limeres Posse J, Tomás Carmona I, Fernández Feijoo J, Martínez Vázquez C, Castro Iglesias A, Diz Dios P. Abscesos cerebrales de origen oral. *Rev Neurol* 2003;37:201-6.
5. Li X, Koltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:547-58.
6. Jansen HJ, Van der Hoeven JS, Waldji S, Göertz JH, Bakkeren JA. The importance of immunoglobulin-breakdown supporting the growth of bacterial in oral abscesses. *J Clin Periodontol* 1996;23:717-23.
7. Schuman NJ, Turner JE. The clinical significance of beta-hemolytic *streptococci* of the *milleri* group in oral abscesses. *J Clin Pediatr Dent* 1999;23:137-42.
8. Guralnick W. Odontogenic infections. *Br Dent J* 1984;156:440-7.
9. Roche Y, Yoshimori RN. *In vitro* activity of spyramicin and metronidazole alone or in combination against clinical isolates from odontogenic abscesses. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:353-7.
10. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriology and antimicrobial susceptibility of Gram-positive *cocci* isolated from pus specimens of orofacial odontogenic infections. *Oral Microbiol Immunol* 2002;17:132-5.
11. Khemaleelakul S, Baumgartner JC, Pruksakorn S. Identification of bacteria in acute endodontic infections and their antimicrobial susceptibility. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:746-55.
12. Swift JQ, Gulden WS. Antibiotic therapy managing odontogenic infections. *Dent Clin North Am* 2002;46:623-33.
13. Flynn TR. Surgical management of orofacial infections. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2000;8:77-100.
14. Mazzaglia G, Arcoraci V, Blandino G, et al. Antibiotic prescribing for dental conditions: A community-based study in southern Italy. *J Chemother* 2002;14:65-70.
15. Pallasch TJ. Global antibiotic resistance and its impact on the dental community. *J Calif Dent Assoc* 2000;28:215-33.
16. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:600-8.
17. Fernández Sanroman J, Goizueta Adame C, Sandoval Gutiérrez JM, Costas López A, Cara Terribas C. Eficacia clínica de roxitromicina frente a amoxicilina/clavulánico en la profilaxis antimicrobiana tras la cirugía de cordal incluido. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2002;24:123-8.

18. Sasaki J. Clinical evaluation of roxitromicin in odontogenic orofacial infections. *J Antimicrob Chemother* 1987;20:167-70.
19. Lewis MA, Carmichael F, MacFarlane TW, Milligan SG. A randomised trial of co-amoxiclav (Augmentin) *versus* penicillin V in the treatment of acute dentoalveolar abscess. *Br Dent J* 1993;175:169-74.
20. Rotaecche del Campo R, Vicente Anza D, Mozo Avellaned C, et al. Idoneidad de la prescripción antibiótica en atención primaria en la Comunidad Autónoma Vasca. *Aten Primaria* 2001;27:642-8.
21. Rakkar S, Roberts K, Towe BF, Flores SM, Heyd A, Warner J. Moxifloxacin *versus* amoxicillin clavulanate in the treatment of acute maxillary sinusitis: A primary care experience. *Int J Clin Pract* 2001;55:309-15.
22. Adriaenssen CF. Comparison of the efficacy, safety and tolerability of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of acute periapical abscesses. *J Int Med Res* 1998;26:57-65.
23. Manso FJ, Bascones A. Amoxicilina/ácido clavulánico *vs* espiramicina/metronidazol en el tratamiento de las infecciones odontógenas agudas. *Av Odontoestom* 1993;9:643-6.
24. Siegert R, Gehanno P, Nikolaidis P, et al. A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin (BAY 12-8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. The Sinusitis Study Group. *Respir Med* 2000;94:337-44.
25. Gil VF, Paya MA, Asensio MA, Torres MT, Pastor R, Merino J. Incumplimiento del tratamiento con antibióticos en infecciones agudas no graves. *Med Clin (Barc)* 1999;112:731-3.
26. Palop Larrea V, Melchor Penella A, Martínez Mir I. Reflexiones sobre la utilización de antibióticos en atención primaria. *Aten Primaria* 2003;32:42-7.
27. Sanson-Fisher R, Browman J, Armstrong S. Factors affecting non-adherence with antibiotics. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992;15(suppl):103-9.
28. Sobottka I, Cachovan G, Sturenburg E, et al. *In vitro* activity of moxifloxacin against bacteria isolated from odontogenic abscesses. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:4019-21.
29. Tomás M, Limeres J, Álvarez M, Vázquez E, Tomás I, Diz P. Susceptibilidad *in vitro* a moxifloxacino de bacterias aisladas en abscesos dentales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(supl 1):67.
30. Tomás I, Álvarez M, Limeres J, et al. *In vitro* activity of moxifloxacin compared to other antimicrobials against *streptococci* from iatrogenic bacteremia of oral origin in Spain. *Oral Microbiol Immunol* 2004;19:331-5.

AUTOPERCEPCIÓN DE LA RECUPERACIÓN POSTOPERATORIA TRAS LA CIRUGÍA DEL TERCER MOLAR, EN PACIENTES TRATADOS CON MOXIFLOXACINO *VERSUS* AMOXICILINA-ÁCIDO CLAVULÁNICO

Journal of Oral and Maxillofacial Surgery

(enviado)

RESUMEN

Introducción

La eficacia de los antibióticos sistémicos en la prevención de complicaciones inflamatorias locales tras la cirugía de los terceros molares no se ha demostrado definitivamente. Sin embargo, un considerable porcentaje de odontólogos y de cirujanos orales los prescriben de forma rutinaria cuando efectúan este procedimiento. El propósito de este trabajo fue analizar el impacto de la administración profiláctica de moxifloxacino sobre la funcionalidad oral y la calidad de vida tras la cirugía de los terceros molares utilizando como control positivo un grupo de pacientes a los que se administró amoxicilina-ácido clavulánico.

Pacientes y Métodos

Se diseñó un ensayo clínico randomizado, prospectivo, unicéntrico, controlado y doble-ciego. El colectivo de estudio lo constituyeron 100 pacientes a los que se efectuaron exodoncias de los terceros molares inferiores incluidos. Los pacientes se distribuyeron en 2 grupos de 50 individuos cada uno. Después de efectuar la exodoncia a un grupo se les administró moxifloxacino (400 mg/24 horas durante 5 días); el otro grupo recibió amoxicilina-ácido clavulánico (500/125 mg/8 horas durante 5 días). Se efectuó un seguimiento durante los 7 primeros días del período post-operatorio, en los que el propio paciente recogía en una agenda información sobre: dolor, consumo de analgésicos de rescate, efectos indeseables de la medicación, dificultad para hablar, dificultad para masticar, consistencia de la dieta, dificultad para la higiene oral, astenia, permanencia en cama, salir a la calle y reincorporación a la actividad laboral.

Resultados

La administración de moxifloxacino se asoció de forma estadísticamente significativa a la aparición de cefalea y la de amoxicilina-ácido clavulánico a la de diarrea. Se observó una menor dificultad para masticar al administrar moxifloxacino que amoxicilina-ácido clavulánico entre los días 3 y 7 del post-operatorio. Los días 5 al 7 de seguimiento el porcentaje de pacientes que toleraron una dieta de consistencia normal fue significativamente superior tras la administración de moxifloxacino que de amoxicilina-ácido clavulánico. Desde el segundo día de seguimiento, los pacientes refirieron mayor dificultad para aplicar técnicas de higiene oral cuando recibían amoxicilina-ácido clavulánico que cuando se les prescribió moxifloxacino. Durante los 4 primeros días de seguimiento el porcentaje de pacientes que se había reincorporado a su actividad laboral fue significativamente mayor cuando recibieron moxifloxacino que cuando se les administró amoxicilina-ácido clavulánico.

Conclusión

El moxifloxacino acorta el período de recuperación post-quirúrgica en términos de funcionalidad oral y de reincorporación laboral. En consecuencia, puede ser útil en la cirugía de los terceros molares en los pacientes en los que esté indicada la administración de antibióticos, especialmente si son alérgicos a los beta-lactámicos, su flora oral es resistente a los macrólidos o presentan intolerancia a alguna de estas familias de antibióticos.

Introducción

Un principio fundamental de la profilaxis antibiótica es que el procedimiento quirúrgico conlleve un riesgo significativo de infección¹. En consecuencia, en la actualidad no hay una opinión consensuada con respecto a la administración profiláctica de antibióticos en los procedimientos de cirugía dento-alveolar². La frecuencia de osteítis tras la exodoncia de terceros molares (TM) varía entre 0 y 50%^{3,4}, aunque en la mayoría de las series publicadas no alcanza el 15% y la prevalencia de infección de la herida quirúrgica es inferior al 5%⁵. Por lo tanto, no existe una evidencia definitiva sobre el beneficio del uso rutinario de antibióticos en el post-operatorio de los TM impactados⁶.

Los antibióticos presentan además otros problemas como toxicidad, alergia, infecciones secundarias y desarrollo de resistencias⁷. Sin embargo, paradójicamente, la mayoría de los cirujanos del Reino Unido y más del 50% de los dentistas estadounidenses prescriben antibióticos sistémicos para la cirugía de los TM^{4,8,9}. En un documento de consenso publicado recientemente en España, las indicaciones de profilaxis antibiótica en procedimientos de cirugía oral en individuos sanos incluyeron solamente: la cirugía periapical, la cirugía ósea, la cirugía de implantes dentales, los injertos óseos, la exéresis de tumores benignos y la exodoncia de dientes impactados¹⁰.

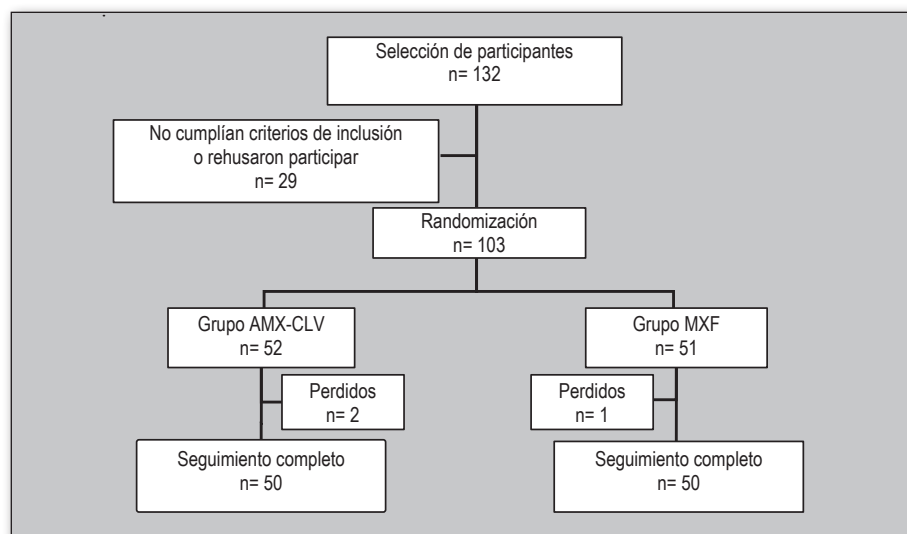
La combinación de amoxicilina y ácido clavulánico (AMX-CLV) constituye, por su amplio espectro antibacteriano, una alternativa profiláctica adecuada para la cirugía dento-alveolar¹⁰ y en particular para la exodoncia de los TM¹¹. La búsqueda de antibióticos alternativos que permitan establecer regímenes profilácticos rotacionales y que estén indicados en pacientes alérgicos a los beta-lactámicos representa una necesidad creciente. Dada la controversia sobre la eficacia de los antibióticos sistémicos en la prevención de complicaciones inflamatorias locales tras la cirugía de los TM, el propósito de este trabajo fue analizar otros aspectos de la administración de antibióticos, como su impacto en la calidad de vida de los pacientes en el período post-operatorio.

Pacientes y métodos

Este estudio se diseñó como un ensayo clínico randomizado, prospectivo, unicéntrico, controlado, doble-ciego, y fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Santiago de Compostela y el Comité de Ensayos Clínicos del Policlínico Vigo S.A. (POVISA).

El colectivo de estudio lo constituyeron 100 pacientes a los que se efectuaron exodoncias de los TM inferiores incluidos, entre los años 2004 y 2006, en el Servicio de Cirugía Maxilofacial del Policlínico Vigo S.A. (POVISA, Vigo, España) (Figura 1).

► **Figura 1.** Diagrama de distribución de los pacientes en cada fase del ensayo clínico randomizado.



Los criterios de exclusión aplicados fueron: edad inferior a 18 años y superior a 45; pericoronaritis o abscesos de los TM en el último mes; periodontitis (superior a grado 2 según la Academia Americana de Periodoncia), administración de antibióticos en los 3 meses previos; antecedentes de alergia o intolerancia a alguno de los fármacos que se prescriben en el estudio; pacientes con alteraciones sistémicas que exijan la administración de profilaxis antibiótica (ej: antecedentes de endocarditis bacteriana), tratamiento psiquiátrico, embarazo y lactancia.

A todos los pacientes se les exodonció un TM inferior. Las exodoncias se efectuaron aplicando un protocolo quirúrgico convencional⁷: enjuague previo con clorhexidina al 0,2% (Oraldine Perio, Pfizer Healthcare Consumer, Barcelona, España) durante un minuto; anestesia local con lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000; colgajo mucoperióstico de espesor total; osteotomía con irrigación salina y/u odontosección; curetaje del alveolo y cierre con sutura no reabsorbible (3-0) que se retiró a los 7 días.

Los pacientes seleccionados se distribuyeron en 2 grupos de 50 individuos cada uno, aplicando un sistema de aleatorización simple. Tras la exodoncia, a un grupo se les administró moxifloxacino (MXF) 400 mg (Actira, Química Farmacéutica Bayer, Barcelona, España), 1 cápsula cada 24 horas durante 5 días. El otro grupo recibió amoxicilina-ácido clavulánico (AMX-CLV) 500/125 mg (Augmentine, GlaxoSmithKline S.A., Tres Cantos, Madrid, España), 1 cápsula cada 8 horas durante 5 días; este grupo se consideró el control positivo. A todos los participantes en el estudio se les proporcionó como analgésico-antiinflamatorio ibuprofeno 600 mg, con una posología de 1 comprimido cada 8 horas durante 5 días (Neobrufen, Laboratorios Abbott, Madrid, España). Como analgésico de rescate se recomendó metamizol 2 g (Nolotil, Boehringer Ingelheim, Barcelona, España). Tanto el cirujano que efectuó las exodoncias como el investigador que evaluó los resultados, desconocían el antibiótico que se prescribió a cada paciente.

En todos los pacientes se registraron las siguientes variables: edad, sexo, hábito tabáquico, índice de higiene oral aplicando una escala previamente validada¹², dificultad de la exodoncia (en una escala de 1 a 3) y duración de la intervención. A cada paciente se le proporcionó una agenda que debía cumplimentar diariamente durante los 7 primeros días del período post-operatorio, en la que se recogían las siguientes variables: dolor (escala analógica visual de 10 puntos-Likert); consumo de analgésicos de rescate; efectos indeseables de la medicación (gastrointestinales, cutáneos, del sistema nervioso central u otros); dificultad para hablar (en una escala de 1= ninguna a 4= imposible hablar); dificultad para masticar (escala analógica visual de 10 puntos-Likert); consistencia de la dieta (normal, blanda, papilla y líquida); dificultad para la higiene oral (escala analógica visual de 10 puntos-Likert); otras actividades de la vida diaria (astenia, permanecer en cama, salir a la calle y reincorporación a la actividad laboral).

En el grupo tratado con MXF, 1 paciente fue excluido por no complementar el diario de seguimiento. En el grupo que recibió AMX-CLV, se perdieron 2s pacientes durante el seguimiento postoperatorio (Figura 1).

Para el análisis de los resultados se utilizó el programa SPSS versión 13.0 para Windows (SPSS Inc. Chicago, USA). Las diferencias en las variables: edad, duración del procedimiento quirúrgico, uso de medicación analgésica (número de cápsulas ingeridas) entre los grupos MXF y AMX-CLV se determinaron aplicando la T de Student. El estadístico de Mann-Whitney se empleó para la comparación entre los grupos MXF y AMX-CLV, de los resultados sobre: nivel de higiene oral, dificultad de la cirugía, intensidad del dolor post-operatorio, intensidad de los efectos secundarios provocados por los antibióticos, dificultad para hablar y masticar, y dificultad para realizar la higiene oral. La influencia de las variables: sexo, tabaco, consistencia de la dieta (normal vs modificada) se determinó mediante el test exacto de Fisher. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

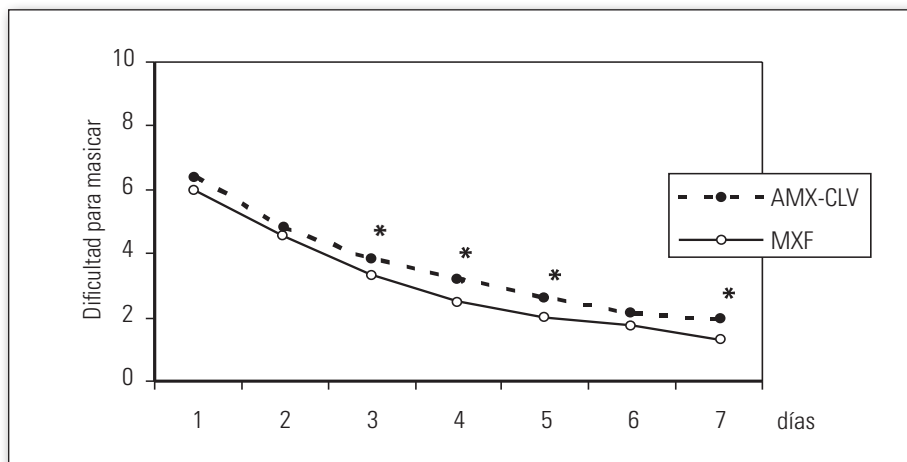
Resultados

No observamos diferencias significativas entre ambos grupos (MXF o AMX-CLV) en relación a la edad, sexo, hábito tabáquico, índice de higiene oral, dificultad de la exodoncia, duración de la intervención, intensidad del dolor post-operatorio, ni al consumo de analgésicos de rescate.

Durante el período de seguimiento, en ningún paciente tratado con MXF se registraron náuseas, frente a 9 casos de intensidad leve o moderada que recibieron AMX-CLV ($p < 0,005$). El MXF se asoció a 1 caso de diarrea leve frente a un total de 21 casos (12 leves, 7 moderadas y 2 severas) tras la administración de AMX-CLV ($p < 0,001$). La pauta de MXF provocó 4 cefaleas, 1 mareo y 3 casos de somnolencia, mientras que la de AMX-CLV se relacionó con la aparición de 4 casos de mareos y 3 de somnolencia; al comparar ambas pautas la aparición de cefaleas se asoció de forma estadísticamente significativa a la prescripción de MXF ($p < 0,05$).

No se observaron diferencias significativas en la dificultad para hablar en el período post-operatorio tras la administración de ambas pautas de antibióticos. Se observó una menor dificultad para masticar al administrar MXF que AMX-CLV entre los días 3 y 7 de seguimiento (Figura 2).

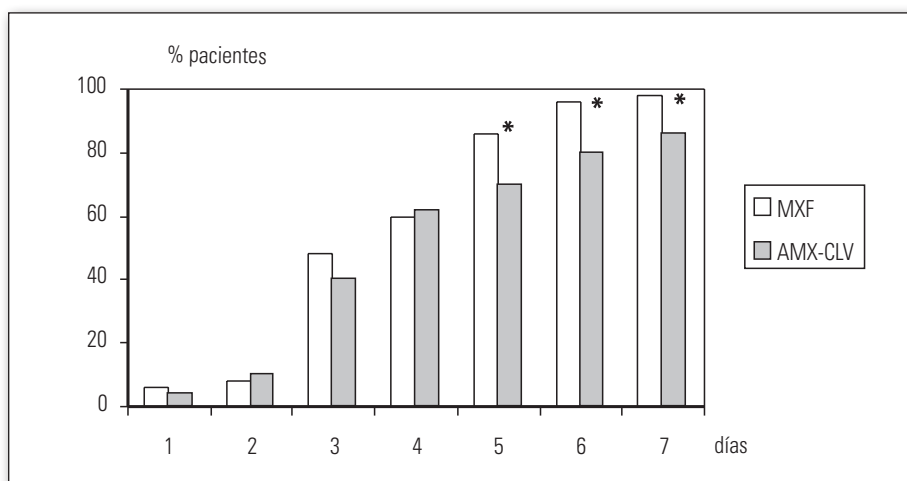
► **Figura 2.** Dificultad media para masticar (escala analógica visual de 10 puntos-Likert) durante el período post-operatorio tras la administración de MXF *versus* AMX-CLV.



* $p \leq 0,05$

Aunque no observamos diferencias en los 4 primeros días del post-operatorio, los días 5 al 7 de seguimiento el porcentaje de pacientes que toleraron una dieta de consistencia normal fue significativamente superior tras la administración de MXF que de AMX-CLV (Figura 3).

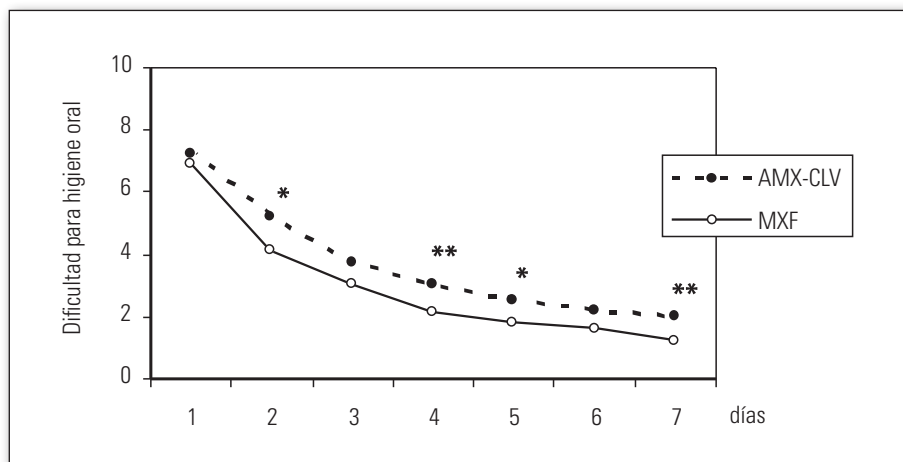
► **Figura 3.** Distribución porcentual de pacientes que toleraban una dieta de consistencia normal durante el período post-operatorio tras la administración de MXF *versus* AMX-CLV.



* $p \leq 0,05$

Desde el segundo día de seguimiento, los pacientes refirieron menor dificultad para aplicar técnicas de higiene oral cuando recibían MXF que cuando se les prescribió AMX-CLV (Figura 4).

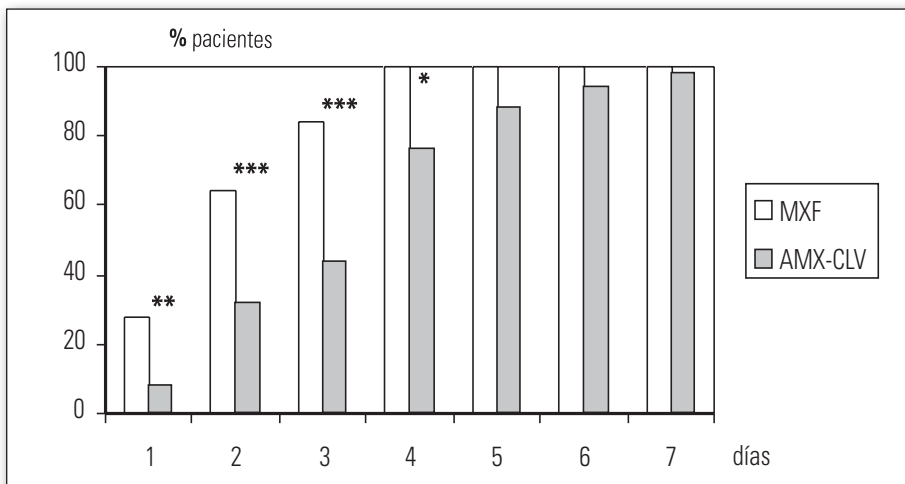
► **Figura 4.** Dificultad media para aplicar técnicas de higiene oral (escala analógica visual de 10 puntos-Likert) durante el período post-operatorio tras la administración de MXF *versus* AMX-CLV.



* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

En relación a otras actividades de la vida diaria, no hubo diferencias significativas al administrar MXF o AMX-CLV en relación a la persistencia de astenia, permanencia en cama y salir a la calle. Durante los 4 primeros días de seguimiento, el porcentaje de pacientes que se había reincorporado a su actividad laboral fue significativamente mayor cuando recibieron MXF que cuando se les administró AMX-CLV (Figura 5).

► **Figura 5.** Distribución porcentual de pacientes que se reintegraban a la actividad laboral tras la administración de MXF *versus* AMX-CLV.



* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,005$

Discusión

Con los criterios de exclusión aplicados, y dada la similitud de las características del grupo que recibió MXF y del que recibió AMX-CLV, se eliminaron potenciales condicionantes de la recuperación tras la exodoncia de los TM como: la edad, el consumo de tabaco, la sintomatología previa y la posición del TM con respecto al plano oclusal¹³.

El empleo de clorhexidina para desinfectar el campo operatorio es una práctica habitual en la cirugía de los TM^{3,14}. Aunque su uso durante el período post-operatorio podría minimizar las complicaciones post-exodoncia y se ha discutido en los trabajos que evalúan la prevalencia de osteitis¹⁴, esta no era la finalidad del presente estudio.

El control positivo se efectuó con AMX-CLV porque es la combinación antibiótica más utilizada en los últimos años para prevenir la aparición de complicaciones tras la exodoncia de los TM^{7,11,14}. El grupo de estudio recibió MXF, una fluoroquinolona con elevada actividad frente a microorganismos orales Gram-positivos -especialmente del género *Streptococcus*- y a anaerobios periodontopatógenos¹⁶⁻²⁰, por lo que podría

resultar de utilidad en determinadas situaciones. A todos los participantes se les prescribió ibuprofeno porque es el analgésico de acción periférica que se emplea con más frecuencia en la cirugía del TM²¹.

La escala de "Calidad de vida en relación con la salud" (en inglés se corresponde con las siglas HRQL), consta de 4 categorías de percepción de recuperación del paciente: dolor, estilo de vida, funcionalidad oral y otros síntomas, y es el instrumento de valoración más utilizado para analizar la recuperación post-exodoncia de los TM^{13,22,23}. En este trabajo combinamos la escala HRQL con la de "Severidad de síntomas post-operatorios" (en inglés PoSSE)²⁴, de la que empleamos algunas preguntas referentes a comer, hablar, dolor, náuseas e interferencia con actividades de la vida diaria.

Aunque todos los efectos indeseables se atribuyeron a los antibióticos, no podemos excluir que en algún caso fueran secundarios a la prescripción de ibuprofeno. Poeschl et al⁷ administraron AMX-CLV durante 5 días después de la exodoncia de los TM y encontraron la misma prevalencia de efectos secundarios que en el grupo control. En un estudio de características similares, Arteagoitia et al¹⁴ estimaron que para que aparezca un efecto adverso a AMX-CLV hay que administrárselo a entre 15 y 147 pacientes. Recientemente, Lacasa et al¹¹ compararon 3 regímenes farmacológicos para prevenir las complicaciones inflamatorias asociadas a la cirugía de los TM: placebo, AMX-CLV (2000-125 mg) en el pre-operatorio y AMX-CLV (2000-125 mg/ 2 veces al día) durante 5 días post-operatorios; la diarrea fue el único efecto adverso cuya prevalencia difirió significativamente entre los 3 regímenes (5,3%, 1,3% y 14,7% respectivamente), aunque en ningún caso fue de carácter severo. En la literatura se estima que el 10-25% de los pacientes tratados con AMX-CLV van a tener diarrea, frente al 2-5% de los que reciben otros antibióticos entre los que se encuentran las fluoroquinolonas^{25,26}. Según Lacasa et al¹¹, la cefalea constituye el evento adverso más común en el post-operatorio de los TM (excluyendo la infección y el dolor locales). En el presente estudio este síntoma resultó muy poco frecuente, probablemente por la administración regular de ibuprofeno. La cefalea sólo se observó entre los pacientes del grupo MXF, presumiblemente porque constituye junto a las alteraciones gastrointestinales el efecto adverso más común de las quinolonas²⁷.

La funcionalidad oral probablemente expresa de forma indirecta la intensidad de determinadas complicaciones locales como dolor, inflamación y/o trismus. La mayoría de los pacientes coinciden en que la limitación más severa durante las primeras 24 horas es la masticación²³. En la presente serie, la dificultad media el segundo día fue <5 sobre 10 puntos de la escala Likert tanto en el grupo MXF como en el grupo AMX-CLV. Aunque entre los días 3 y 7 de seguimiento la recuperación fue más lenta en los pacientes que recibieron AMX-CLV, a partir del sexto día la dificultad media de masticación fue mínima en ambos grupos (≤ 2 sobre 10 puntos), coincidiendo este hallazgo con el de publicaciones previas²³. La dificultad para aplicar técnicas de higiene oral siguió un curso superponible al de la masticación durante el período de seguimiento. Aunque el cuarto día post-operatorio el 60% de los pacientes ya toleraba una dieta normal, la recuperación fue más rápida en el grupo MXF que en el AMX-CLV; el sexto día de seguimiento el 96% de los pacientes del grupo MXF ingerían una dieta de consistencia normal, frente al 80% de los del grupo AMX-CLV.

Se ha sugerido que la cirugía de los TM condiciona significativamente la calidad de vida del paciente, particularmente durante los 3 primeros días del post-operatorio²⁸. Con relación a la reincorporación laboral, se estima que el tiempo medio de baja laboral post-exodoncia de los TM es de 2,5 días²⁹. Según Berge³⁰, casi la mitad de los pacientes continúan con su actividad laboral al día siguiente de la cirugía y el 90% se reintegran al trabajo a los 3 días. En la presente serie, el 28% de los pacientes del grupo MXF y sólo el 8% de los del grupo AMX-CLV fueron a trabajar el día siguiente a la exodoncia; el cuarto día de seguimiento el 100% de los pacientes del grupo MXF acudieron al trabajo frente al 76% del grupo AMX-CLV. Este resultado exige una investigación más minuciosa ya que el coste económico del absentismo laboral asociado a la cirugía de los TM es muy elevado³⁰.

Debido al paulatino desarrollo de resistencias a los antimicrobianos de uso común en Odontología y al incremento del número de pacientes alérgicos a los beta-lactámicos, en los últimos años se han propuesto antibióticos alternativos para prevenir y tratar las complicaciones derivadas de la cirugía de los TM, incluyendo metronidazol, clindamicina y azitromicina^{3,31-33}, aunque hasta el momento los resultados sobre su eficacia no son concluyentes³. El MXF acorta el período de recuperación post-quirúrgica

en relación a AMX-CLV en términos de funcionalidad oral y de reincorporación laboral. En consecuencia, sugerimos que el MXF puede ser útil en la cirugía de los TM en los pacientes en los que esté indicada la administración de antibióticos, especialmente si son alérgicos a los beta-lactámicos, su flora oral es resistente a los macrólidos o presentan intolerancia a alguna de estas familias de antibióticos.

Referencias

1. Peterson LJ. Antibiotic prophylaxis against wound infections in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1990;48:617-20.
2. Lawler B, Sambrook PJ, Goss AN. Antibiotic prophylaxis for dentoalveolar surgery: Is it indicated?. *Aust Dent J* 2005;50:S54-9.
3. Hedström L, Sjögren P. Effect estimates and methodological quality of randomized controlled trials about prevention of alveolar osteitis following tooth extraction: A systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:8-15.
4. Perrott DH, Yuen JP, Andresen RV, Dodson TB. Office-based ambulatory anesthesia: Outcomes of clinical practice of oral and maxillofacial surgeons. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:983-95.
5. Zeitler DL. Prophylactic antibiotics for third molar surgery: A dissenting opinion. *J Oral Maxillofac Surg* 1995;53:61-4.
6. Hill M. No benefit from prophylactic antibiotics in third molar surgery. *Evid Based Dent* 2005;6:10.
7. Poeschl PW, Eckel D, Poeschl E. Postoperative prophylactic antibiotic treatment in third molar surgery. A necessity?. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:3-8.
8. Falconer DT, Roberts EE. Report of an audit into third molar exodontia. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1992;30:183-5.
9. Haug RH, Perrott DH, Gonzalez ML, Talwar RM. The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Age-Related Third Molar Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1106-14.
10. Gutiérrez JL, Bagán JV, Bascones A, et al. Documento de consenso sobre la utilización de profilaxis antibiótica en cirugía y procedimientos dentales. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E188-205.
11. Lacasa JM, Jiménez JA, Ferrás V, et al. Prophylaxis *versus* pre-emptive treatment for infective and inflammatory complications of surgical third molar removal: A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial with sustained release amoxicillin/clavulanic acid (1000/62,5 mg). *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36:321-7.
12. Greene JC, Vermillion JR. The oral hygiene index: A method for classifying oral hygiene status. *JADA* 1960;61:172-9.
13. Foy SP, Shugars DA, Phillips C, Marciani RD, Conrad SM, White RP Jr. The impact of intravenous antibiotics on health-related quality of life outcomes and clinical recovery after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:15-21.

14. Arteagoitia I, Diez A, Barbier L, Santamaría G, Santamaría J. Efficacy of amoxicillin/clavulanic acid in preventing infectious and inflammatory complications following impacted mandibular third molar extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:11-8.
15. Beirne OR. Postoperative antibiotics do not improve clinical outcomes following removal of impacted mandibular third molars. *J Evid Based Dent Pract* 2005;5:14-5.
16. Limeres J, Tomás I, Álvarez M, Diz P. Empirical antimicrobial therapy for odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:263-4.
17. Tomás M, Limeres J, Álvarez M, Vázquez E, Tomás I, Diz P. Susceptibilidad *in vitro* a Moxifloxacino de bacterias aisladas en abscesos dentales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:67.
18. Sobottka I, Cachovan G, Stürenburg E, Ahlers MO, Laufs R, Platzer U. *In vitro* activity of moxifloxacin against bacteria isolated from odontogenic infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:4019-21.
19. Milazzo I, Blandino G, Musumeci R, Nicoletti G, Lo Bue AM, Speciale A. Antibacterial activity of moxifloxacin against periodontal anaerobic pathogens involved in systemic infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:451-6.
20. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:600-8.
21. Moore PA, Nahouraii HS, Zovko JG, Wisniewski SR. Dental therapeutic practice patterns in the U.S. II. Analgesics, corticosteroids, and antibiotics. *Gen Dent* 2006;54:201-7.
22. White RP Jr, Shugars DA, Shafer DM, Laskin DM, Buckley MJ, Phillips C. Recovery after third molar surgery: Clinical and health-related quality of life outcomes. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:535-44.
23. Conrad SM, Blakey GH, Shugars DA, Marciani RD, Phillips C, White RP Jr. Patients' perception of recovery after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57:1288-94.
24. Ruta DA, Bissias E, Ogston S, Ogden GR. Assessing health outcomes after extraction of third molars: The postoperative symptom severity (PoSSe) scale. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;38:480-7.
25. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1992;15:573-81.
26. Wiström J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: A prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:43-50.
27. Oliphant CM, Green GM. Quinolones: A comprehensive review. *Am Fam Physician* 2002;65:455-64.
28. Colorado-Bonnin M, Valmaseda-Castellón E, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Quality of life following lower third molar removal. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:343-7.
29. Van Gool AV, Ten Bosch JJ, Boering G. Clinical consequences of complaints and complications after removal of the mandibular third molar. *Int J Oral Surg* 1977;6:29-37.
30. Berge TI. Inability to work after surgical removal of mandibular third molars. *Acta Odontol Scand* 1997;55:64-9.
31. Bergdahl M, Hedström L. Metronidazole for the prevention of dry socket after removal of partially impacted mandibular third molar: A randomised controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004;42:555-8.

32. Sekhar CH, Narayanan V, Baig MF. Role of antimicrobials in third molar surgery: Prospective, double blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2001;39:134-7.
33. Ishihama K, Kimura T, Yasui Y, Komaki M, Ota Y. Azithromycin as prophylaxis for the prevention of postoperative infection in impacted mandibular third-molar surgery. *J Infect Chemother* 2006;12:31-5.

4

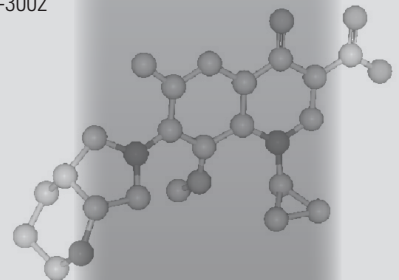
Aplicación del moxifloxacino en el ámbito de la infección focal de origen oral

In vitro activity of moxifloxacin compared to other antimicrobials against *streptococci* isolated from iatrogenic oral bacteremia in Spain

Oral Microbiol Immunol 2004;19:331-5

Comparative efficacies of amoxicillin, clindamycin, and moxifloxacin in prevention of bacteremia following dental extractions

Antimicrob Agents Chemother 2006;50:2996-3002



EFICACIA *IN VITRO* DEL MOXIFLOXACINO EN RELACIÓN A OTROS ANTIMICROBIANOS FRENTE A ESTREPTOCOCOS AISLADOS EN BACTERIEMIAS DE ORIGEN ORAL (POST-EXODONCIA)

Oral Microbiology and Immunology

2004;19:331-5

RESUMEN

Introducción

La diseminación de bacterias orales a otros territorios de la economía puede ser origen de infecciones focales. El uso inadecuado e indiscriminado de antibióticos en la práctica odontológica puede contribuir al problema mundialmente extendido de la resistencia antimicrobiana.

El objetivo de este estudio fue determinar la sensibilidad de estreptococos aislados en hemocultivos post-exodoncia frente a penicilina, ampicilina, amoxicilina, eritromicina, clindamicina y a una nueva fluoroquinolona, el moxifloxacin

Pacientes y Métodos

Se seleccionaron 84 pacientes a los que se iban a efectuar exodoncias. A cada paciente se le tomaron muestras de sangre venosa a nivel basal (antes de la manipulación odontológica) y a los 30 segundos post-exodoncia. Las muestras fueron procesadas en el Bactec 9240. Los aislamientos bacterianos se identificaron aplicando técnicas microbiológicas estándar. La sensibilidad antibiótica de los 81 estreptococos aislados se determinó mediante el método del E-test, siguiendo las recomendaciones del NCCLS.

Resultados

El 88,9-92,5% de los estreptococos fueron sensibles a los antibióticos beta-lactámicos estudiados, con un rango de Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI)₉₀ entre 0,094 y 0,19 mg/l. La resistencia a eritromicina y clindamicina fue del 40,8% (CMI₉₀ = 256 mg/l) y 21% (CMI₉₀ = 256 mg/l) respectivamente. La CMI₉₀ frente a moxifloxacin fue 0,125 mg/l.

Conclusión

La mayoría de los estreptococos aislados en hemocultivos post-exodoncia fueron sensibles a la penicilina, ampicilina y amoxicilina. El elevado porcentaje de estreptococos resistentes a eritromicina y clindamicina podría restringir su utilidad para la profilaxis antibiótica. Todos los aislamientos mostraron bajas CMI al moxifloxacin, que podría constituir una alternativa antimicrobiana para la prevención de infecciones focales de naturaleza estreptocócica asociadas a ciertos tratamientos dentales en aquellos casos donde no es posible la administración de beta-lactámicos.

Introducción

Se estima que el 55-100% de los tratamientos odontológicos que se acompañan de sangrado de la mucosa oral inducen bacteriemia, en su mayoría de naturaleza estreptocócica¹. Recientemente, Roberts et al² demostraron que incluso algunos tratamientos conservadores pueden provocar bacteriemias en un número considerable de casos. La diseminación de bacterias orales a territorios a distancia puede originar infecciones focales como la endocarditis bacteriana (EB), abscesos cerebrales y otras infecciones con compromiso vital. Las bacterias más frecuentemente aisladas son estreptococos del grupo viridans³⁻⁵.

La administración de profilaxis antibiótica en pacientes "de riesgo" de infección focal, ante ciertos tratamientos dentales, es una práctica comúnmente aceptada⁶. Los agentes beta-lactámicos han sido tradicionalmente considerados los antibióticos de elección. En el caso de pacientes alérgicos a las penicilinas, se han propuesto antibióticos alternativos como eritromicina, clindamicina y nuevos macrólidos (azitromicina y claritromicina)⁷⁻⁹.

Varios estudios llevados a cabo en diferentes países han demostrado que los odontólogos en muchas ocasiones prescriben antibióticos de forma inapropiada, con posologías incorrectas, y a menudo en situaciones clínicas donde no se recomienda su utilización^{10,11}. Este uso inadecuado y la sobreexposición a terapias antimicrobianas en la práctica odontológica, favorecen la aparición de resistencia antibiótica en bacterias orales y contribuyen al desarrollo a nivel mundial del fenómeno de la resistencia antimicrobiana¹².

El objetivo de este estudio fue determinar la sensibilidad de estreptococos aislados en hemocultivos post-exodoncia frente a distintos antibióticos de uso frecuente en Odontología y a una nueva 8-metoxi-fluoroquinolona, el moxifloxacino.

Pacientes y métodos

El grupo de estudio lo constituyeron pacientes sometidos a exodoncias entre septiembre de 2000 y junio de 2002. Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión: menor de 18 años de edad, haber recibido tratamiento antibiótico en

los 3 meses previos al estudio, poseer algún tipo de inmunodeficiencia congénita o adquirida, o padecer alguna patología asociada con un mayor riesgo de sufrir infecciones. Aplicando estos criterios, se seleccionaron 84 pacientes (45 varones y 39 mujeres), con una edad media de $25,1 \pm 11,2$ años (rango 18–57 años). El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela. En todos los casos, se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes o de sus representantes legales para participar en el estudio.

A cada paciente se le tomaron muestras de sangre venosa (10 ml) a nivel basal (previa manipulación dental) y a los 30 segundos post-exodoncia. El lugar de punción fue desinfectado con una solución de povidona yodada al 1% y a continuación se introdujo la cánula intravenosa en la fosa antecubital o en el dorso de la mano siguiendo una técnica aséptica estándar. La manipulación de las muestras se realizó siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica¹³.

Cada muestra sanguínea se dividió en 2 partes iguales y se inocularon en botellas con medio de cultivo aerobio y anaerobio (BACTEC Plus aerobic/f, y Bactec plus anaerobic/f; Becton Dickinson and Company, Sparks, MD, USA). En el laboratorio, las botellas se procesaron en el BACTEC 9240 (Becton Dickinson). Cuando una botella con medio aeróbico se identificó como positiva, se realizó una tinción de Gram. La muestra fue subcultivada en agar sangre y agar chocolate en atmósfera de CO₂ al 5-10%, y en agar MacConkey en aerobiosis. Se aplicó el mismo protocolo con las botellas con medio anaeróbico que resultaron positivas, incluyendo el subcultivo en agar Schaedler e incubación en atmósfera anaerobia. Los aislamientos bacterianos fueron identificados aplicando técnicas microbiológicas convencionales¹⁴. Los estreptococos viridans se identificaron como cocos aeróbicos que mostraron cadenas en la tinción de Gram, fueron beta-hemólisis negativos (excepto algunos *Streptococcus* grupo *anginosus*), fueron catalasa negativos, resistentes al test de la optoquina, pirrolidinil arilamidasa negativos, leucina aminopeptidasa positivos, y no crecieron en caldo de NaCl al 6,5%. Los aislamientos se clasificaron en 5 grupos^{15,16}. Aquellos aislamientos que mostraron al menos 1 reacción diferente a la de este patrón, pero que fueron

catalasa negativos, negativos a la beta-hemólisis y mostraron cadenas en la tinción de Gram, fueron clasificados como estreptococos no viridans¹⁷.

La Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) se determinó mediante el método del E-test (AB Biodisk, Solna, Suecia). Las lecturas se realizaron siguiendo las recomendaciones del fabricante. Para la interpretación cualitativa de las CMI se aplicaron los criterios del “National Committee for Clinical Laboratory Standards” (NCCLS)¹⁸. Los antibióticos evaluados fueron penicilina (PENI), amoxicilina (AMX), ampicilina (AMP), eritromicina (EM), clindamicina (CLI) y moxifloxacino (MXF).

Las CMI₅₀ y CMI₉₀ fueron definidas como las CMI a las que el 50% y 90% de los aislamientos fueron inhibidos. Los criterios de interpretación cualitativa para sensible (S), resistencia intermedia (RI) y altamente resistente (AR) se establecieron en relación a la CMI₅₀ y a la CMI₉₀ en cada una de las categorías cualitativas. Así, las CMI a las cuales el 50% ó 90% de los aislamientos S, RI, y AR fueron inhibidos se definieron como CMI_{50 S, RI, AR} y CMI_{90 S, RI, AR} respectivamente.

Se analizaron los resultados empleando el software estadístico SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) versión 10.0 para Windows. Se aplicó el test no-paramétrico de Kruskal–Wallis, para atribuir significación estadística a las diferencias en la tasa de sensibilidad bacteriana (sensible, intermedia, altamente resistente) frente a todos los antimicrobianos (excepto el MXF) y para la comparación entre las CMI a MXF de los diferentes grupos de estreptococos. La resistencia antimicrobiana cruzada se estableció aplicando el estadístico de Kappa y el test no-paramétrico de Mann–Whitney. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

La prevalencia de bacteriemias en los 84 pacientes fue del 10% a nivel basal y del 93% a los 30 segundos post-exodoncia. De los 168 hemocultivos, 86 (51%) resultaron positivos; en el 89,3% se aisló 1 única especie bacteriana, en el 10,1% se aislaron 2 especies y en el 0,6% se aislaron 4 especies. En total se obtuvieron 107 aislamientos (Tabla 1), siendo el 76% de ellos estreptococos (3 aislados a nivel basal y 78 aislados a los 30 segundos post-exodoncia). Se identificaron los siguientes

grupos de estreptococos: 35 aislamientos (43,2%) de *Streptococcus* grupo *mitis*; 24 aislamientos (29,6%) de *Streptococcus* grupo *anginosus*; 11 aislamientos (13,6%) de otros *Streptococcus* *viridans* (grupos *mutans*, *salivarius*); 11 aislamientos (13,6%) de *Streptococcus* no *viridans*.

► **Tabla 1.** Bacterias identificadas en los hemocultivos positivos post-exodoncia (n= 107).

BACTERIAS AISLADAS	NÚMERO (%)
<i>Streptococcus</i> spp. ^a	81 (76%)
<i>Neisseria</i> spp. ^b	7 (6,5%)
<i>Gemella</i> spp. ^c	4 (3,7%)
<i>Fusobacterium</i> spp. ^d	3 (2,8%)
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ^e	3 (2,8%)
<i>Actinomyces</i> spp. ^f	3 (2,8%)
<i>Veillonella</i> spp. ^g	2 (1,8%)
<i>Bacteroides</i> spp. ^h	1 (0,9%)
<i>Enterococcus</i> spp. ⁱ	1 (0,9%)
<i>Prevotella</i> spp. ^j	1 (0,9%)
<i>Eikenella</i> spp. ^k	1 (0,9%)
Total	107 (100%)

^a *Streptococcus* spp. aislados (35 *S.* grupo *mitis*, 24 *S.* grupo *anginosus*, 11 *Streptococcus* grupos *mutans* y *salivarius*, 11 *S.* no *viridans*).

^b *Neisseria* spp. aisladas (3 *N. cinerea*, 2 *N. lactamica*, 1 *N. mucosa*, 1 *N. subflava*).

^c *Gemella* spp. aisladas (4 *G. morbillorum*).

^d *Fusobacterium* spp. aislados (1 *F. nucleatum*, 1 *F. varium*, 1 *F. necrophorum*).

^e *Peptostreptococcus* spp. aislados (1 *P. magnus*, 1 *P. micros*, 1 *P. anaerobius*).

^f *Actinomyces* spp. aislados (3 *A. odontolyticus*).

^g *Veillonella* spp. aisladas (2 *V. parvula*).

^h *Bacteroides* spp. aislados (1 *B. fragilis*).

ⁱ *Enterococcus* spp. aislados (1 *E. casseliflavus*).

^j *Prevotella* spp. aisladas (1 *P. corporis*).

^k *Eikenella* spp. aisladas (1 *E. corrodens*).

Siguiendo los puntos de corte establecidos por el NCCLS¹⁸, 36 (44,5%) de los estreptococos mostraron baja sensibilidad (resistencia intermedia o altamente resistentes) al menos a 1 de los antimicrobianos testados. En 14 de los casos (17,3%) existió resistencia a 1 de los antibióticos, en 13 (16,1%) a 2, en 6 casos (7,4%) hubo resistencia a 3 antibióticos, en un caso (1,2%) la resistencia se extendió a 4 antimicrobianos y en 2 casos (2,5%) a 5 antimicrobianos. Ninguno de los aislamientos fue resistente a los 6 antimicrobianos analizados.

El 88,9% ($CMI_{90s} = 0,094$ mg/l), el 92,5% ($CMI_{90s} = 0,19$ mg/l) y el 92,5% ($CMI_{90s} = 0,125$ mg/l) de los estreptococos fueron susceptibles a PENI, AMP y AMX respectivamente. En el grupo *mitis* se detectó el mayor porcentaje de aislamientos con resistencia intermedia a PENI (11,4%) y la única cepa altamente resistente. No hubo estreptococos altamente resistentes a AMP o AMX. Entre los estreptococos se detectó un 40,8% de resistencia a EM ($CMI_{90 AR} = 256$ mg/l). El mayor porcentaje correspondió al grupo *mitis* (57,2%), seguido por el grupo no viridans (36,4%), el grupo *anginosus* (33,3%) y por el grupo de otros estreptococos viridans (18,2%). Entre los estreptococos se obtuvo un 21% de resistencia a CLI ($CMI_{90 AR} = 256$ mg/l), incluyendo un 27,3% entre los no viridans, un 22,9% en el grupo de *S. mitis*, un 20,8% en el grupo *anginosus* y un 9,1% en el grupo de otros estreptococos viridans. Las diferencias de sensibilidad de los diferentes grupos estreptocócicos a los beta-lactámicos, EM o CLI no fueron estadísticamente significativas. La CMI_{90} a MXF de los estreptococos fue 0,125 mg/l. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores de CMI_{90} de los distintos grupos de estreptococos.

Los porcentajes de sensibilidad, CMI_{50} , CMI_{90} y rangos de CMI de los 81 estreptococos frente a los 6 agentes antimicrobianos testados se detallan en la Tabla 2.

► **Tabla 2.** Perfiles de sensibilidad, CMI₅₀, CMI₉₀ y rango de CMI de los 81 estreptococos identificados en los hemocultivos post-exodoncia.

ANTIBIÓTICO	Nº AISLAMIENTOS (%)	CMI ₅₀ (mg/l)	CMI ₉₀ (mg/l)	RANGO DE CMI (mg/l)
Penicilina				
Total		0,032	0,19	0,004-4
S	72 (88,9)	0,032	0,094	0,004-0,125
RI	8 (9,9)	0,025	2	0,10-2
AR	1 (1,2)	4	4	4
Ampicilina				
Total		0,047	0,25	0,016-2
S	75 (92,5)	0,047	0,19	0,016-0,25
RI	6 (7,5)	0,75	2	0,047-2
AR	-	-	-	-
Amoxicilina				
Total		0,047	0,25	0,016-4
S	75 (92,5)	0,047	0,125	0,016-0,25
RI	6 (7,5)	1,5	4	0,38-4
AR	-	-	-	-
Eritromicina				
Total		0,064	256	0,016-256
S	48 (59,2)	0,023	0,094	0,016-0,25
RI	-	-	-	-
AR	33 (40,8)	16	256	1-256
Clindamicina				
Total		0,047	256	0,016-256
S	63 (77,8)	0,032	0,094	0,016-0,25
RI	1 (1,2)	0,5	0,5	0,5
AR	17 (21)	256	256	12-256
Moxifloxacino				
NA		0,094	0,125	0,002-0,5

S= Sensible; RI= Resistencia intermedia; AR= Altamente resistente.

CMI₅₀ y CMI₉₀ concentración que inhibe el crecimiento del 50% y 90% respectivamente de la población bacteriana. Los puntos de corte para los valores de CMI fueron: sensible a penicilina, CMI ≤ 0,12 mg/l; resistencia intermedia a penicilina, CMI = 0,25-2 mg/l; altamente resistente a penicilina, CMI ≥ 4 mg/l; sensible a ampicilina o amoxicilina, CMI ≤ 0,25 mg/l; resistencia intermedia a ampicilina o amoxicilina, CMI = 0,5-4 mg/l; altamente resistente a penicilina, CMI ≥ 8 mg/l; sensible a eritromicina, CMI ≤ 0,25 mg/l; resistencia intermedia a eritromicina, CMI = 0,5 mg/l; altamente resistente a eritromicina, CMI ≥ 1 mg/l; sensible a clindamicina, CMI ≤ 0,25 mg/l; resistencia intermedia a clindamicina, CMI = 0,5 mg/l; altamente resistente a clindamicina, CMI ≥ 1 mg/l²¹.

NA= no aplicable.

Entre los estreptococos con resistencia intermedia (CMI = 0,25-2 mg/l) o altamente resistentes (CMI ≥ 4 mg/l) a PENI, el 62,5% fueron resistentes tanto a AMP (Kappa=

0,687) como a AMX (Kappa= 0,686). Todos los estreptococos con resistencia intermedia a AMP también lo fueron a AMX (Kappa= 1,000). De los estreptococos no sensibles (resistencia intermedia o altamente resistentes) a algún beta-lactámico, el 70% fueron resistentes a EM (CMI \geq 1 mg/l) (Kappa= 0,165) y el 60% fueron resistentes a CLI (CMI \geq 1 mg/l) (Kappa= 0,319). La resistencia (intermedia o altamente resistente) a cualquier beta-lactámico se relacionó significativamente con resistencia a otros agentes beta-lactámicos ($p < 0,001$), EM ($p < 0,05$) y CLI ($p < 0,05$). Entre los estreptococos resistentes a EM, el 51,5% fueron también resistentes a CLI (Kappa= 0,530) ($p < 0,001$). De los 14 aislamientos con CMI a EM > 256 mg/l, 13 (92,8%) expresaron resistencia cruzada a CLI. Todos los aislamientos resistentes a CLI excepto 1, fueron también resistentes a EM (Kappa= 0,530) ($p < 0,001$). La CMI₉₀ a MXF (CMI₉₀= 0,5 mg/l) de los estreptococos no sensibles a ningún agente beta-lactámico fue significativamente mayor que la de los estreptococos sensibles (CMI₉₀= 0,125 mg/l) (test de Mann–Whitney, $p < 0,05$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores de CMI₉₀ a MXF entre aislamientos sensibles o resistentes a EM y CLI.

Discusión

Algunos autores^{19,20} refieren porcentajes elevados de resistencia intermedia o alta a antibióticos beta-lactámicos, en estreptococos viridans aislados en sangre y exudados faríngeos. Por el contrario, nuestros resultados reflejan que la mayoría de estreptococos fueron sensibles a beta-lactámicos. En este sentido, Hall et al²¹ y Roberts et al²² obtuvieron un 90% de estreptococos viridans sensibles a beta-lactámicos procedentes de hemocultivos post-manipulación dentaria. Al igual que lo señalado en otros estudios²³, el grupo *mitis* mostró una menor tasa de sensibilidad a la PENI que el resto de estreptococos.

Alcaide et al²³, refirieron que la resistencia a PENI se asocia con frecuencia a un descenso en la sensibilidad a otros beta-lactámicos. Nuestros resultados señalan la presencia de resistencia cruzada entre beta-lactámicos, ya que el 62,5% de los estreptococos con disminución de la sensibilidad antibiótica a la PENI (resistencia intermedia o altamente resistentes), también mostraron baja sensibilidad a AMP y AMX. Diferentes estudios han demostrado que los estreptococos viridans resistentes a

PENI presentan elevada resistencia a EM^{24,25}. En nuestro estudio, un elevado porcentaje de estreptococos con sensibilidad reducida (resistencia intermedia o altamente resistentes) a cualquier beta-lactámico, también mostraron resistencia a EM y CLI. Este hecho sugiere que las bacterias resistentes a un fármaco, presentan tendencia a hacerse resistentes a otros, independientemente del mecanismo de resistencia²⁶.

Aunque algunos autores hallaron una elevada actividad de la EM frente a estreptococos^{27,22}, en España se ha demostrado recientemente que el 94% de los adultos son portadores de estreptococos comensales en la faringe resistentes a EM²⁸. En consonancia con otros estudios^{25,29}, en nuestra serie el 41% de los estreptococos aislados fueron resistentes a EM. Coincidimos con Doren et al⁶, en que el grupo *mitis* fue más resistente a EM que los otros grupos de estreptococos.

En hemocultivos post-cirugía oral, algunos autores^{22,27} encontraron un 92-99% de estreptococos sensibles a CLI. En contraposición a estos datos, nuestros resultados coinciden con los de Teng et al³⁰, que obtuvieron un 20-50% de resistencia a CLI en estreptococos viridans aislados en distintos territorios de la economía en pacientes con infecciones clínicamente significativas.

En España, Aracil et al³¹ refieren en muestras faríngeas, que menos del 20% de los estreptococos viridans resistentes a EM presentaban el fenotipo MSL_B. Por el contrario, y también en series españolas, Pérez-Trallero et al²⁸ encontraron porcentajes similares de estreptococos resistentes a EM que expresaban los fenotipos M y MLS_B (49,8% y 50,2% respectivamente). En nuestro estudio, la mitad de los aislamientos resistentes a EM, también fueron resistentes a CLI, lo que sugiere que los fenotipos M y MLS_B podrían tener una prevalencia similar. Se han obtenido CMI a macrólidos más elevadas en aislamientos con el fenotipo MLS_B que en aislamientos con el fenotipo M^{28,32}. En el presente estudio, todos los estreptococos con CMI a EM >256 mg/l excepto 1, mostraron resistencia cruzada a CLI.

El MXF es una 8-metoxi-fluoroquinolona. Sus tasas de eficacia oscilan entre 90-96% para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad³³, exacerbaciones de la bronquitis crónica³⁴, y sinusitis aguda³⁵. También ha demostrado ser eficaz en la otitis media neumocócica³⁶ y en infecciones cutáneas de etiología bacteriana³⁷.

Recientemente, Sobottka et al³⁸ han demostrado una buena eficacia *in vitro* del MXF frente a patógenos orales. En su estudio, la CMI₉₀ de los estreptococos viridans fue 0,5 mg/l (rango 0,064-0,5 mg/l). En nuestro trabajo, la CMI₉₀ del MXF frente al total de estreptococos aislados fue 0,125 mg/l. Espósito et al³⁹ y Rodríguez Avial et al⁴⁰, compararon la actividad *in vitro* del MXF y otras fluoroquinolonas frente a estreptococos A beta-hemolíticos con diferentes fenotipos de resistencia a EM aislados en niños con faringoamigdalitis aguda, y en estreptococos viridans aislados en sangre, respectivamente. En ambos estudios, la actividad del MXF en relación a otras fluoroquinolonas fue muy superior a pesar de los fenotipos de resistencia a macrólidos. En la presente serie, el MXF mostró una baja CMI *in vitro* frente a todos los aislamientos bacterianos, independientemente de la resistencia a los otros antimicrobianos testados, a excepción de los beta-lactámicos. En los aislamientos no susceptibles a beta-lactámicos, la CMI₉₀ del MXF cuadruplicó la de los aislamientos susceptibles. No se ha propuesto ningún vínculo teórico que relacione la sensibilidad a PENI y a fluoroquinolonas, y los mecanismos de resistencia conocidos a ambos principios son muy diferentes.

En los últimos años, se han producido numerosos cambios en la nomenclatura y taxonomía del género *Streptococcus*, principalmente en las especies no beta-hemolíticas¹⁷. Sin embargo, los estreptococos viridans pueden ser identificados en base a sus particulares características fenotípicas¹⁷. Con el sistema de clasificación de estreptococos empleado en este estudio, la mayoría de especies individuales no pueden ser identificadas pero sí asignadas a 1 de los 5 grupos definidos¹⁵⁻¹⁷. Consideramos que la clasificación empleada resultó útil para evidenciar los distintos comportamientos de los estreptococos frente a los antibióticos testados. No obstante, en el futuro sería deseable emplear una terminología universal para procedimientos de genética molecular, cuando estudiemos estreptococos no beta-hemolíticos.

En resumen, la mayoría de estreptococos aislados en hemocultivos post-exodoncia fueron sensibles *in vitro* a los beta-lactámicos. El elevado porcentaje de estreptococos resistentes a EM y CLI podría restringir su utilidad para realizar profilaxis antibiótica. En la actualidad no existen criterios interpretativos de referencia del NCCLS en relación a la eficacia del MXF frente a estreptococos (excepto para los *S.*

pneumoniae). Sin embargo, todos los aislamientos exhibieron *in vitro* bajas CMI a MXF, lo que lo convierten en un antibiótico prometedor como alternativa antimicrobiana para la prevención de infecciones focales de naturaleza estreptocócica asociadas a ciertas manipulaciones dentales, en situaciones donde no está indicado el empleo de beta-lactámicos.

Referencias

1. Heimdahl A, Hall G, Hedberg M, et al. Detection and quantitation by lysis-filtration of bacteremia after different oral surgical procedures. *J Clin Microbiol* 1990;28:2205-9.
2. Roberts GJ, Gardner P, Longhurst P, Black AE, Lucas VS. Intensity of bacteraemia associated with conservative dental procedures in children. *Br Dent J* 2000;188:95-8.
3. Gendron R, Grenier D, Maheu-Robert L. The oral cavity as a reservoir of bacterial pathogens for focal infections. *Microbes Infect* 2000;2:897-906.
4. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:547-58.
5. Navazesh M, Mulligan R. Systemic dissemination as a result of oral infection in individuals 50 years of age and older. *Spec Care Dentist* 1995;15:11-9.
6. Hall G, Heimdahl A, Nord CE. Bacteremia after oral surgery and antibiotic prophylaxis for endocarditis. *Clin Infect Dis* 1999;29:1-10.
7. Dajani AS, Bisno AL, Chung KJ, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1990;264:2919-22.
8. Dajani AD, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997;277:1794-801.
9. Simmons NA. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party report. Recommendations for endocarditis prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:437-8.
10. Epstein JB, Chong S, Le ND. A survey of antibiotic use in dentistry. *JADA* 2000;131:1600-9.
11. Kandemir S, Ergul N. Grievances in cases using antibiotics due to orodental problems and assessment of the need for antibiotics. *Int Dent J* 2000;50:73-7.
12. Pallasch TJ. Global antibiotic resistance and its impact on the dental community. *J Calif Dent Assoc* 2000;28:215-33.
13. Romero J, Bouza E, Loza E, Planes A, Rodríguez A. *Procedimientos en Microbiología Clínica, 3: Hemocultivos*. Spain: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 1993.
14. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, eds. *Manual of Clinical Microbiology*, 7th edn. Washington D.C.: American Society for Microbiology, 1999.
15. Ruoff KL. Miscellaneous catalase-negative, Gram-positive cocci: Emerging opportunists. *J Clin Microbiol* 2002;40:1129-33.

16. Ruoff KL, Whiley RA, Beighton D. *Streptococcus* spp.. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, eds. Manual of Clinical Microbiology, 7th ed. Washington D.C.: American Society for Microbiology, 1999:283-95.
17. Facklam R. What happened to the streptococci: Overview of taxonomic and nomenclature changes. Clin Microbiol Rev 2002;15:613-30.
18. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twelfth Informational (Suppl.): Document M100–S12. Wayne, PA: NCCLS, 2002.
19. Doern GV, Ferraro MJ, Brueggemann AB, Ruoff KL. Emergence of high rates of antimicrobial resistance among viridans group streptococci in the United States. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:891-4.
20. Nishi J, Yoshinaga M, Nomura Y, Dajani AS, Taubert KA, Ferrieri PL. Prevalence of penicillin-resistant viridans streptococci in the oral flora of Japanese children at risk for infective endocarditis. Circulation 1999;99:1274-5.
21. Hall G, Hedstrom SA, Heimdahl A, Nord CE. Prophylactic administration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteremia. Clin Infect Dis 1993;17:188-94.
22. Roberts GJ, Watts R, Longhurst P, Gardner P. Bacteremia of dental origin and antimicrobial sensitivity following oral surgical procedures in children. Pediatr Dent 1998;20:28-36.
23. Alcaide F, Linares J, Pallares R, et al. *In vitro* activities of 22 beta-lactam antibiotics against penicillin-resistant and penicillin-susceptible viridans group streptococci isolated from blood. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:2243-7.
24. Alcaide F, Carratala J, Linares J, Gudiol F, Martin R. *In vitro* activities of eight macrolide antibiotics and RP-59500 (quinupristin-dalfopristin) against viridans group streptococci isolated from blood of neutropenic cancer patients. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:2117-20.
25. Ioannidou S, Tassios PT, Kotsoyili-Tseloni A, Foustoukou M, Legakis NJ, Vatopoulos A. Antibiotic resistance rates and macrolide resistance phenotypes of viridans group streptococci from the oropharynx of healthy Greek children. Int J Antimicrob Agents 2001;17:195-201.
26. Levy SB. Multidrug resistance a sign of the times. N Engl J Med 1998;338:1376-78.
27. Hall G, Nord CE, Heimdahl A. Elimination of bacteraemia after dental extraction: Comparison of erythromycin and clindamycin for prophylaxis of infective endocarditis. J Antimicrob Chemother 1996;37:783-95.
28. Pérez-Trallero E, Vicente D, Montes M, Marimón JM, Piñeiro L. High proportion of pharyngeal carriers of commensal streptococci resistant to erythromycin in Spanish adults. J Antimicrob Chemother 2001;48:225-9.
29. Wu JJ, Lin KY, Hsueh PR, Liu JW, Pan HI, Sheu SM. High incidence of erythromycin resistant streptococci in Taiwan. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:844-6.
30. Teng LJ, Hsueh PR, Chen YC, Ho SW, Luh KT. Antimicrobial susceptibility of viridans group streptococci in Taiwan with an emphasis on the high rates of resistance to penicillin and macrolides in *Streptococcus oralis*. J Antimicrob Chemother 1998;41:621-7.
31. Aracil B, Miñambres M, Otero J, Torres C, Gómez-Garcés JL, Alós JI. High prevalence of erythromycin resistant and clindamycin susceptible (M phenotype) viridans group streptococci from pharyngeal samples: A reservoir of *mef* genes in commensal bacteria. J Antimicrob Chemother 2001;48:592-4.

32. Rodríguez-Avial I, Rodríguez-Avial C, Picazo JJ. *In vitro* activity of six fluoroquinolones and penicillin against 101 viridans group streptococci characterized by their susceptibility to erythromycin. *Rev Esp Quimioter* 2001;14:364–8.
33. Hoeffken G, Meyer HP, Winter J, Verhoef L and CAP. 1 Study Group. The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens compared to oral clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2001;95:553-64.
34. Schaberg T, Ballin I, Huchon G, Bassaris H, Hampel B, Reimnitz P and AECB Study Group. A multinational, multicentre, nonblinded, randomized study moxifloxacin oral tablets compared with co-amoxiclav oral tablets in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *J Int Med Res* 2001;29:314-28.
35. Siegert R, Gehanno P, Nikolaidis P, et al. A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin (BAY 12–8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. The Sinusitis Study Group. *Respir Med* 2000;94:337-44.
36. Yagupsky P, Katz O, Peled N, Dagan R. *In vitro* activity of novel fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* isolated from children with acute otitis media. *Chemotherapy* 2001;47:354-8.
37. Parish LC, Witkowski JA, Routh HB. Moxifloxacin (Avelox) for the treatment of bacterial skin infections. *Skin Therapy Lett* 2001;6:1-2.
38. Sobottka I, Cachovan G, Stürenburg E, et al. *In vitro* activity of moxifloxacin against bacteria isolated from odontogenic abscesses. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:4019-21.
39. Espósito S, Noviello S, Ianniello F, Novelli A. *In vitro* activity of moxifloxacin compared to other fluoroquinolones against different erythromycin-resistant phenotypes of group A beta-hemolytic *Streptococcus*. *Chemotherapy* 2000;46:23-7.
40. Rodríguez-Avial I, Rodríguez-Avial C, Culebras E, Benítez A, Picazo JJ. Distribution of *mef* (A) and *erm* (B) genes in macrolide-resistant blood isolates of viridans group streptococci. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:727-8.

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE AMOXICILINA, CLINDAMICINA Y MOXIFLOXACINO EN LA PREVENCIÓN DE BACTERIEMIAS SECUNDARIAS A EXODONCIAS

Antimicrobial Agents and Chemotherapy

2006;50:2996-3002

RESUMEN

Objetivo

Evaluar la eficacia de la administración de una profilaxis antibiótica oral con amoxicilina, clindamicina y moxifloxacino, para la prevención de bacteriemias secundarias a la práctica de exodoncias.

Pacientes y Métodos

El grupo de estudio lo conformaron 121 pacientes sometidos a exodoncias bajo anestesia general. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los grupos: control (que no recibió antibiótico), amoxicilina, clindamicina y moxifloxacino. Las posologías administradas fueron 2 g de amoxicilina, 600 mg de clindamicina y 400 mg de moxifloxacino, 1-2 horas antes de la inducción anestésica.

A cada paciente se le tomaron muestras venosas de sangre periférica antes de la manipulación odontológica y, a los 30 segundos, 15 minutos y 1 después de practicadas las exodoncias. Las muestras fueron inoculadas en botellas con medio de cultivo aerobio y anaerobio (BACTEC plus), y procesadas en el Bactec 9240. El cultivo y la posterior identificación de los aislamientos bacterianos se realizó mediante procedimientos microbiológicos estándar.

Resultados

La prevalencia de bacteriemias secundarias a la práctica de exodoncias en los grupos control, amoxicilina, clindamicina y moxifloxacino, fue del 96, 46, 85 y 57% respectivamente a los 30 segundos; del 64, 11, 70 y 24% respectivamente a los 15 minutos; y del 20, 4, 22 y 7% respectivamente 1 hora después de las exodoncias. Los *Streptococcus* spp. fueron las bacterias más comúnmente aisladas en todos los grupos (44-68%). El menor porcentaje de aislamientos se produjo en el grupo que recibió amoxicilina (44%).

Conclusión

La administración profiláctica tanto de amoxicilina como de moxifloxacino, mostró una elevada eficacia en la reducción de la prevalencia y duración de las bacteriemias secundarias a la práctica de exodoncias, sin embargo, la profilaxis con clindamicina resultó poco eficaz. En consecuencia, la profilaxis con moxifloxacino constituye una alternativa prometedora para prevención de bacteriemias secundarias a la práctica de exodoncias en aquellas situaciones donde no es posible administrar beta-lactámicos.

Introducción

Existe una gran controversia en relación a la Endocarditis Bacteriana (EB) de origen oral, que se ha intensificado en la última década, fundamentalmente en base a las estimaciones sobre su incidencia¹, y a estudios de casos y controles que excluyen al tratamiento dental de entre los factores “de riesgo”². En relación a las bacteriemias secundarias a manipulaciones odontológicas, su naturaleza transitoria, el pequeño tamaño del inóculo bacteriano y el concepto de exposición acumulada asociada a situaciones cotidianas, son objeto de debate³. En consecuencia, Durack⁴ propuso restringir las indicaciones para la administración de profilaxis antibiótica (PA) de la EB. Al no existir una evidencia contrastada sobre la eficacia de la PA en la prevención de la EB asociada a manipulaciones dentales en pacientes “de riesgo”⁵, algunos expertos comienzan incluso a cuestionarse si el uso de PA de forma rutinaria es realmente necesario y si los protocolos deberían ser actualizados⁶. Sin embargo, el uso de PA en “pacientes de riesgo” de EB que se someten a procedimientos odontológicos “de riesgo” es una práctica mundialmente aceptada⁷.

De acuerdo con las últimas directrices sobre PA propuestas por Comités de Expertos, la amoxicilina (AMX) continúa siendo el antibiótico de elección en pacientes “de riesgo” de EB que van a someterse a determinadas manipulaciones odontológicas; en el caso de pacientes alérgicos o con intolerancia a las penicilinas (PENI), el antibiótico de elección es la clindamicina (CLI)^{3,9,10}.

Son escasos los trabajos que evalúan la profilaxis de bacteriemias post-manipulación dental con CLI y los resultados no confirman su eficacia¹¹⁻¹³. Se han detectado elevados niveles de resistencia a CLI en estreptococos orales aislados en muestras de sangre post-exodoncia¹⁴, lo que podría limitar su uso para la PA.

El Moxifloxacino (MXF) es un antibiótico de amplio espectro indicado para el tratamiento de exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad, sinusitis bacteriana aguda e infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos¹⁵. Es una fluoroquinolona que ha demostrado una buena actividad *in vitro* frente a patógenos orales¹⁶⁻¹⁸. Recientemente, nuestro grupo constató una baja Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de MXF frente a estreptococos orales

procedentes de bacteriemias post-manipulación dental¹³. Además, hemos comprobado su eficacia *in vivo* para el tratamiento de abscesos dentales submucosos, confirmando su penetración en los tejidos de la cavidad oral¹⁹.

El objetivo de este ensayo clínico prospectivo, randomizado y doble-ciego, fue investigar la eficacia de la administración profiláctica de AMX, CLI y MXF en la prevención de bacteriemias secundarias a la práctica de exodoncias (BSE).

Pacientes y métodos

El grupo de estudio lo constituyeron pacientes con trastornos conductuales (autismo, parálisis cerebral, hiperactividad, retraso mental, etc.) sometidos a exodoncias bajo anestesia general en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (Santiago de Compostela, España) entre enero de 2003 y diciembre de 2004. Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión: menor de 18 años de edad, haber recibido tratamiento antibiótico en los 3 meses previos al estudio, uso rutinario de antisépticos orales, antecedentes de alergia o intolerancia a AMX, CLI o MXF, poseer algún tipo de inmunodeficiencia congénita o adquirida, o presentar algún “factor de riesgo” conocido de EB. Aplicando estos criterios, se seleccionaron 221 pacientes que se distribuyeron aleatoriamente en 4 grupos:

- Grupo control: 53 pacientes, que no recibieron ningún tipo de profilaxis antes de la intervención.
- Grupo AMX: 56 pacientes, que recibieron una pauta profiláctica estandarizada de 2 g de AMX (Clamoxyl; Smith-Kline Beecham, Madrid, España) por vía oral entre 1 y 2 horas antes de la intervención.
- Grupo CLI: 54 pacientes, que recibieron una pauta profiláctica estandarizada de 600 mg de CLI (Dalacín; Upjohn Farmoquímica, Madrid, España) por vía oral entre 1 y 2 horas antes de la intervención.
- Grupo MXF: 58 pacientes, que recibieron una pauta profiláctica de 400 mg de MXF (Actira; Química Farmacéutica Bayer, Barcelona, España) por vía oral entre 1 y 2 horas antes de la intervención.

La randomización se hizo en base a una secuencia simple de asignaciones aleatorias (randomización simple) aplicando un listado generado por ordenador. Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela; en todos los casos, se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes o de sus representantes legales para participar en el estudio.

Después de registrar la edad y el sexo, a cada paciente se le realizó una exploración intraoral para determinar el estado de salud oral. A todos se les atribuyó un grado de salud oral global, aplicando una escala de diseño propio previamente validada que incorpora criterios de salud dental y periodontal²⁰. Los grados de salud oral global establecidos oscilaron entre grado 0 (boca sana) y grado 3 (boca muy deteriorada).

Para determinar la prevalencia de BSE, a cada paciente se le tomaron muestras de sangre venosa periférica (10 ml) a nivel basal (previa manipulación dental, pero post-intubación nasotraqueal), a los 30 segundos, 15 minutos y 1 hora tras la última exodoncia. El lugar de punción (fosa antero cubital o dorso de la mano) fue desinfectado con alcohol y povidona yodada al 1% previa obtención de las muestras. La extracción sanguínea se realizó con una aguja hueca (abocatt sección 18-22) lavada previamente con 3 ml de suero salino. Se descartaron los primeros 2 ml de sangre antes de obtener la muestra definitiva. Las muestras sanguíneas se dividieron en 2 partes iguales y se inocularon en botellas con medio de cultivo aerobio y anaerobio respectivamente (BACTEC Plus; Becton Dickinson and Company, Sparks, MD, USA). La recogida, manipulación y transporte de las muestras para su cultivo, se realizó siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica²¹.

En el laboratorio se empleó el BACTEC 9240 (Becton Dickinson) para procesar los 829 pares de botellas con cultivos sanguíneos: 209 del grupo control, 206 del grupo AMX, 202 del grupo CLI y 212 del grupo MXF. Cuando se consideró un cultivo como positivo, se realizó una tinción de Gram. Los cultivos positivos en medio aeróbico fueron subcultivados en agar sangre y agar chocolate en atmósfera de CO₂ al 5-10%, y en agar MacConkey en aerobiosis. Con las muestras inoculadas en medio anaeróbico, se

aplicó el mismo protocolo, incluyendo el subcultivo en agar Schaedler e incubación en atmósfera anaerobia. Las bacterias aisladas fueron identificadas aplicando la batería de test bioquímicos del sistema Vitek (bioMérieux, Inc, Hazelwood, MO. USA) para bacterias Gram-positivas, *Neisseria* spp., *Haemophilus* spp., y bacterias anaerobias estrictas. Los *Streptococcus viridans* se clasificaron en 5 grupos: *S. mitis*, *S. anginosus*, *S. salivarius*, *S. mutans* y *S. bovis*, aplicando los criterios previamente descritos por Ruoff^{22,23}. La identificación de *Streptococcus* spp. atípicos y otros cocos Gram-positivos se realizó siguiendo los criterios de Facklam²⁴.

La CMI se determinó mediante el E-test (AB Biodisk, Solna, Suecia) en medio Müller-Hinton-agar suplementado con 5% de sangre de caballo e incubación en atmósfera de CO₂ al 5% (para aerobios, *Streptococcus* spp. y otros anaerobios facultativos), y en medio Brucella-agar suplementado con vitamina K y hemina e incubación en atmósfera de anaerobiosis (para anaerobios estrictos). Las lecturas se realizaron siguiendo las recomendaciones del fabricante. Para la interpretación cualitativa de las CMI se aplicaron los criterios del "National Committee for Clinical Laboratory Standards" (NCCLS) para *Streptococcus* spp. y bacterias anaerobias estrictas^{25,26}. Los antibióticos evaluados fueron PENI, AMX, ampicilina (AMP), eritromicina (EM), CLI y MXF. Se utilizaron como microorganismos controles, *Streptococcus pneumoniae* ATCC-49619 y *Bacteroides fragilis* ATCC-25285.

Se analizaron los resultados empleando el software de análisis estadístico SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL. USA) versión 12.0 para Windows. La comparación de las edades y el número de exodoncias entre los pacientes de los distintos grupos se realizó mediante el análisis de la varianza y el test de Kruskal-Wallis. El test de Chi-cuadrado se aplicó para estudiar diferencias entre las variables sexo y estado de salud oral entre distintos grupos. La prevalencia de bacteriemias basales, a los 30 segundos, 15 minutos y 1 hora tras las exodoncias, el porcentaje de hemocultivos positivos y la frecuencia de cultivos polimicrobianos entre los distintos grupos, se analizaron con el test exacto de Fisher. La U de Mann-Whitney se aplicó para comparar las CMI de AMX, CLI y MXF del total de aislamientos en los diferentes grupos de estudio (grupo control *versus* grupos bajo profilaxis antibiótica). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. El "poder" del estudio se calculó comparando la

prevalencia de bacteriemia obtenida a los 30 segundos post-exodoncia entre un grupo control preliminar (n= 14) y unos grupos preliminares de AMX (n= 12), CLI (n= 15) y MXF (n= 12). La prevalencia de bacteriemias en ese grupo control fue del 93% y en el grupo AMX del 58% (poder estadístico= 0,6; estimación del tamaño muestral= 21); en el grupo CLI fue del 87% (poder estadístico= 0,08; estimación del tamaño muestral= 392) y en el grupo MXF fue del 42% (poder estadístico= 0,8; estimación del tamaño muestral= 11).

Resultados

De los 221 pacientes que conformaron el colectivo de estudio, 126 (57%) eran varones y 95 (43%) mujeres, con una edad media de $24,9 \pm 5,7$ años (rango de edad= 18-57 años). Aplicando la escala de salud oral global, a 46 pacientes (21%) se les atribuyó grado 0-1, a 84 (38%) grado 2 y a 91 (41%) grado 3. La mediana de dientes exodonciados por paciente fue 4 (rango intercuartil= 6). No se hallaron diferencias significativas en la edad, sexo, grado de salud oral y número de dientes exodonciados entre los diferentes grupos de estudio (Tabla 1).

► **Tabla 1.** Edad, sexo, grado de salud oral y número de dientes exodonciados en los diferentes grupos de estudio.

VARIABLES ANALIZADAS	GRUPO CONTROL nº (%)	GRUPO AMX nº (%)	GRUPO CLI nº (%)	GRUPO MXF nº (%)	P
EDAD (años) ^a	26,1 \pm 7,3	23,8 \pm 5,7	24 \pm 5,9	22,4 \pm 4,3	NS ^b
SEXO					
Varones	29 (55)	34 (61)	34 (63)	29 (50)	NS
Mujeres	24 (45%)	22 (39)	20 (37%)	29 (50)	
SALUD ORAL					
Grados 0-1	10 (19)	16 (29)	8 (15)	12 (21)	NS
Grado 2	21 (40)	17 (30)	28 (52)	18 (31)	
Grado 3	22 (41)	23 (41)	18 (33)	28 (48)	
Nº EXODONCIAS ^c	4(7)	4(6)	3(5)	4(6)	NS

AMX= amoxicilina; CLI= clindamicina; MXF= moxifloxacino.

^aMedia y desviación estándar.

^bNS= diferencia no significativa.

^cMediana (rango intercuartil).

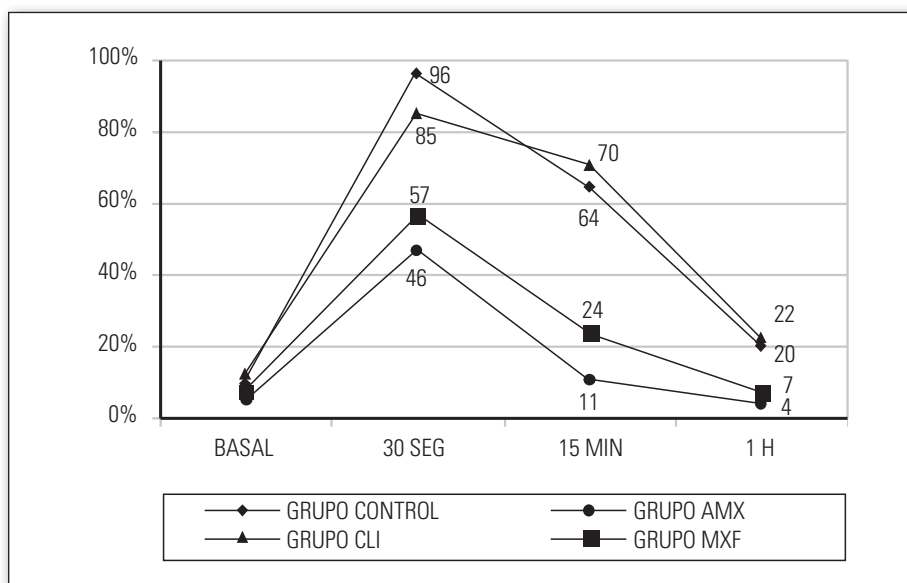
En las muestras tomadas a nivel basal, el porcentaje de hemocultivos positivos detectados fue del 9,4% en el grupo control, 5% en el grupo AMX, 12,5% en el grupo CLI y 7,5% en el grupo MXF.

La prevalencia de bacteriemias a los 30 segundos de finalizar la última exodoncia fue del 96,2% en el grupo control. Este porcentaje resultó significativamente inferior en el grupo AMX (46,4%; $p < 0,001$) y en el grupo MXF (56,9%; $p < 0,001$), pero no en el grupo CLI (85,1%; $p > 0,05$). La administración de AMX y MXF mostraron una eficacia similar y significativamente superior a la obtenida en los pacientes que recibieron CLI ($p < 0,001$ y $p \leq 0,001$ respectivamente) (Figura 1).

La prevalencia de bacteriemias post-exodoncia a los 15 minutos de finalizar el acto quirúrgico fue del 64,2% en el grupo control. Este porcentaje fue significativamente inferior en el grupo AMX (10,7%; $p < 0,001$) y en el grupo MXF (24,1%; $p < 0,001$), pero no en el grupo CLI (70,4%; $p < 0,6$). La administración de AMX y MXF mostraron una eficacia similar y significativamente superior a la obtenida en los pacientes que recibieron CLI ($p < 0,001$ y $p < 0,001$ respectivamente) (Figura 1).

La prevalencia de bacteriemias post-exodoncia 1 hora después de finalizar el acto quirúrgico fue del 20% en el grupo control. Este porcentaje disminuyó significativamente en el grupo AMX (3,7%; $p \leq 0,01$) y en el grupo MXF (7,1%; $p < 0,05$), mientras que en el grupo CLI alcanzó el 22,2% ($p > 0,05$). La administración de AMX y MXF mostraron una eficacia similar, y significativamente superior a la obtenida en los pacientes que recibieron CLI ($p < 0,001$ y $p < 0,05$ respectivamente) (Figura 1).

► **Figura 1.** Prevalencia de bacteriemias en situación basal y post-exodoncia (a los 30 segundos, 15 minutos y 1 hora después de finalizar la manipulación dental) en los distintos grupos de estudio.



AMX= amoxicilina; CLI= clindamicina; MXF= moxifloxacino.

BASAL= muestra sanguínea recogida en condiciones basales (después de la intubación nasotraqueal y previa a cualquier manipulación odontológica). En los grupos AMX, CLI y MXF sólo se obtuvo en 40 pacientes.

30 SEG= muestra sanguínea recogida 30 segundos después de la última exodoncia.

15 MIN= muestra sanguínea recogida 15 minutos después de finalizar el acto quirúrgico.

1 H= muestra sanguínea recogida 1 hora después de finalizar el acto quirúrgico (por razones exclusivamente conductuales, en el grupo control sólo pudo obtenerse en 50 pacientes, en el grupo AMX en 54 pacientes, y en el grupo MXF en 56 pacientes).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de hemocultivos positivos entre el grupo control y los grupos AMX y MXF (47,8 *versus* 17,5 y 25,5% respectivamente; $p < 0,001$), pero no con respecto al grupo CLI (47,8 y 50% respectivamente; $p < 0,5$). También se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de hemocultivos polimicrobianos entre el grupo control y los grupos AMX (29 y 0% respectivamente; $p < 0,01$) y MXF (29 y 14,8% respectivamente; $p < 0,005$), pero no con respecto al grupo CLI (29 y 31,7% respectivamente; $p < 0,5$).

Las bacterias anaerobias (facultativas y estrictas) fueron las más frecuentes en todos los grupos de estudio; el porcentaje de anaerobias facultativas con relación al total de aislamientos osciló entre el 66,7% detectado en el grupo AMX y el 83,9% en el grupo MXF; el porcentaje de anaerobias estrictas entre el 9,8% en el grupo control y el 22,2% en el grupo AMX. Los cocos Gram-positivos fueron los aislamientos más frecuentes en todos los grupos de estudio; la menor prevalencia se alcanzó en el grupo AMX (66,7%) y la mayor en el grupo MXF (80,6%). Se identificó un mayor porcentaje de bacilos Gram-negativos en los pacientes sometidos a profilaxis antibiótica con AMX (27,8 *versus* 6,4-8,8% en el resto de grupos).

En los hemocultivos positivos de los pacientes del grupo control, los géneros bacterianos más frecuentes fueron *Streptococcus* spp. (63,1%, especialmente del grupo *viridans*), seguidos de *Staphylococcus* spp. (11,3%) y *Neisseria* spp. (7,5%). En el grupo AMX, los microorganismos más frecuentes fueron los *Streptococcus viridans* (44,6%) -todos del grupo *mitis*- seguidos de bacterias anaerobias estrictas como *Peptostreptococcus* spp. (11,1%) y *Prevotella* spp. (11,1%). Entre los pacientes que recibieron CLI, los microorganismos más frecuentes fueron *Streptococcus* spp. (58,5%) -especialmente del grupo *viridans*- seguidos de *Neisseria* spp. (14,8%) y *Prevotella* spp. (5,9%). En el grupo MXF, los aislamientos más frecuentes fueron *Streptococcus* spp. del grupo *viridans* (67,7%), seguidos de *Staphylococcus* spp. (9,7%) y bacterias anaerobias estrictas (9,7%). Los géneros y especies bacterianas identificados en cada grupo se detallan en la Tabla 2.

► **Tabla 2.** Bacterias identificadas en los hemocultivos positivos en los diferentes grupos de estudio.

GRUPO	% AISLAMIENTOS					
	<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Neisseria</i> spp.	Bacterias anaerobias estrictas	Grupo HACEK*	Otras bacterias
Control (n= 133)^a	63,1	11,3	7,5	9,8	1,5	6,8
Amoxicilina (n= 36)^b	44,4	0	5,6	22,2	5,6	22,2
Clindamicina (n= 135)^c	58,5	4,4	14,8	13,4	1,5	7,4
Moxifloxacino (n= 62)^d	67,7	9,7	3,2	9,7	0	9,7

* Grupo HACEK: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraaphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*.

^aLos aislamientos en el grupo Control incluyeron: 84 *Streptococcus* spp. (anaerobios facultativos; 73 aislamientos de *Streptococcus viridans* [44 aislamientos *S. grupo mitis*, 21 *S. grupo anginosus*, 4 *S. grupo salivarius*, 3 *S. grupo bovis*, y 1 *S. grupo mutans*], y 11 aislamientos de *Streptococcus* spp. infrecuentes y cocos Gram-positivos); 15 estafilococos coagulasa-negativos (4 *Staphylococcus* coagulasa-negativo [los resultados no fueron lo suficientemente concluyentes para asignar los aislamientos a ninguna especie estafilocócica], 3 *Staphylococcus capitis*, 3 *Staphylococcus auricularis*, 2 *Staphylococcus schleiferi*, 1 *Staphylococcus epidermidis*, 1 *Staphylococcus sacharolyticus* y 1 *Staphylococcus haemolyticus*); 10 *Neisseria* spp. (8 *N. cinerea*, 1 *N. mucosa* y 1 *N. suflava*); 13 bacterias anaerobias estrictas (3 *Fusobacterium* spp. [2 *F. varium* y 1 *F. nucleatum*], 2 *Peptostreptococcus* spp. [2 *P. micros*], 2 *Bacteroides* spp. [1 *B. fragilis* y 1 *B. distasonis*], 2 *Prevotella* spp. [2 *P. corporis*], 1 *Eubacterium* spp. [1 *E. aeroficiens*], 1 *Veillonella* spp. [1 *V. Parvula*], 1 *Bifidobacterium* spp. y 1 *Streptococcus* spp. anaerobio estricto); 2 Grupo HACEK: (2 *Haemophilus* spp. [2 *H. parainfluenzae*]); y otros 9 aislamientos bacterianos (2 *Actinomyces* spp. [2 *A. odontolyticus*], 2 *Gemella* spp. [2 *G. morbillorum*], 2 *Lactobacillus* spp. [2 *L. acidophilus*], 1 *Enterococcus* spp. [1 *E. gallinarum*], 1 *Pantoea* spp. [1 *P. agglomerans*] y 1 *Enterobacter* spp. [1 *E. aerogenes*]).

^bLos aislamientos en el grupo Amoxicilina incluyeron: 16 *Streptococcus* spp. (anaerobios facultativos; 16 *Streptococcus viridans* [16 *S. grupo mitis*]); 2 *Neisseria* spp.; 8 bacterias anaerobias estrictas (4 *Peptostreptococcus* spp. y 4 *Prevotella* spp.); 2 Grupo HACEK (2 *Eikenella* spp. [2 *E. corrodens*]); y otros 8 aislamientos bacterianos (2 *Enterococcus* spp. [2 *E. faecalis*], 2 *Providencia* spp., 2 *Leuconostoc* spp. y 2 Bacilos Gram-negativos no fermentadores).

^cLos aislamientos en el grupo Clindamicina incluyeron: 79 *Streptococcus* spp. (anaerobios facultativos; 75 *Streptococcus viridans* [42 *S. grupo mitis*, 19 *S. grupo anginosus*, 4 *S. grupo salivarius*, 10 *S. grupo mutans*], y 4 *Streptococcus* spp. infrecuentes y cocos Gram-positivos); 6 estafilococos coagulasa-negativos (los resultados no fueron lo suficientemente concluyentes para asignar los aislamientos a ninguna especie estafilocócica); 20 *Neisseria* spp. (10 *N. cinerea*, 8 *N. sicca* y 2 *Neisseria* spp.); 18 bacterias anaerobias estrictas (8 *Prevotella* spp., 4 *Peptostreptococcus* spp., 2 *Fusobacterium* spp., 2 *Veillonella* spp. y 2 *Streptococcus* spp. anaerobio estricto); 2 Grupo HACEK (2 *Eikenella* spp. [2 *E. corrodens*]); y otros 10 aislamientos bacterianos: 4 *Actinomyces* spp. [2 *A. odontolyticus* y 2 *Actinomyces* spp.], 4 *Corynebacterium* spp. y 2 *Lactobacillus* spp..

^dLos aislamientos en el grupo Moxifloxacino incluyeron: 42 *Streptococcus* spp. (anaerobios facultativos; 42 *Streptococcus viridans* [18 *S. grupo mitis*, 6 *S. grupo anginosus*, 10 *S. grupo salivarius*, 8 *S. grupo mutans*]; 6 estafilococos coagulasa-negativos (2 *S. coagulasa-negativo* [los resultados no fueron lo suficientemente concluyentes para asignar los aislamientos a ninguna especie estafilocócica], y 4 *S. epidermidis*); 2 *Neisseria* spp. (2 *N. cinerea*); 6 bacterias anaerobias estrictas (2 *Peptostreptococcus* spp., 2 *Fusobacterium* spp. y 2 *Eubacterium* spp.); y otros 6 aislamientos bacterianos: 2 *Actinomyces* spp., 2 *Lactobacillus* spp. y 2 bacilos Gram-negativos no fermentadores.

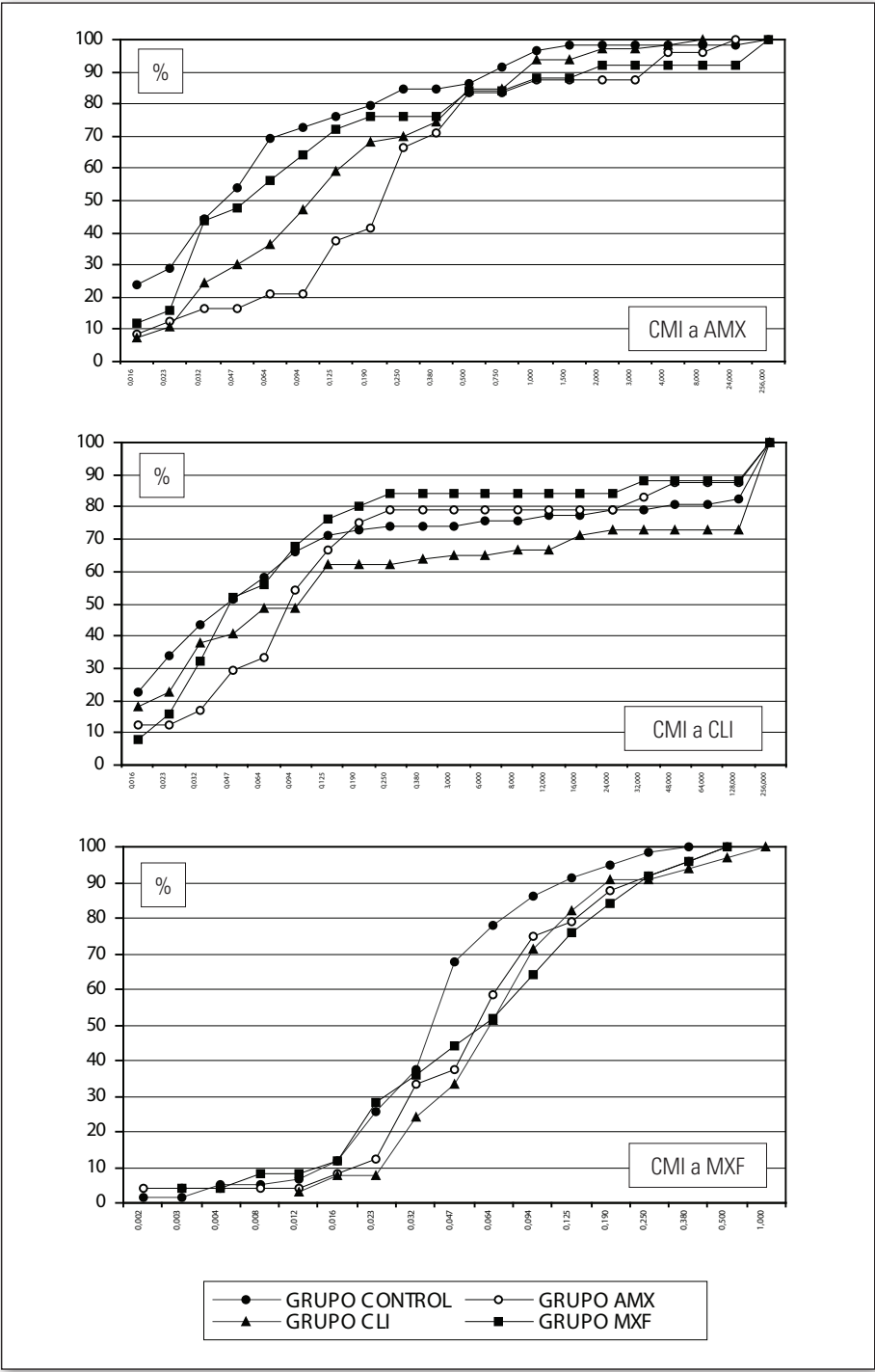
Se estudiaron los patrones de sensibilidad antimicrobiana a beta-lactámicos (PENI, AMP, AMX), EM, CLI y MXF de 177 cepas bacterianas procedentes de los hemocultivos positivos post-exodoncia (62 aislamientos pertenecieron al grupo control, 24 al grupo AMX, 66 al grupo CLI y 25 al grupo MXF).

La CMI₉₀ para PENI de los aislamientos bacterianos fue de 2 mg/l y las CMI₉₀ para AMP y AMX de 1 mg/l. Las CMI₉₀ para EM y CLI fueron ≥ 256 mg/l. Se obtuvo una CMI₉₀ a MXF de 0,19 mg/l. En la Figura 2 se muestran los porcentajes de CMIs acumuladas para AMX, CLI y MXF del total de aislamientos de los diferentes grupos de estudio. Las CMI₉₀ para AMX de los aislamientos en los grupos control y AMX fueron 0,75 mg/l y 4 mg/l respectivamente, resultado esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,005$). Las CMI₉₀ para CLI de los aislamientos en los grupos control y CLI fueron ≥ 256 mg/l en ambos grupos. Las CMI₉₀ para MXF de los aislamientos de los grupos control y MXF fueron 0,125 mg/l y 0,380 mg/l respectivamente.

En la Tabla 3 se muestran las CMIs y los patrones de sensibilidad antimicrobiana de los *Streptococcus* spp. (133 aislamientos), bacterias anaerobias estrictas (20 aislamientos) y otras bacterias (24 aislamientos) procedentes del total de hemocultivos post-exodoncia, independientemente del grupo de estudio al que pertenecía el paciente. Sólo el 1,5%, 0,8% y 0,8% de los *Streptococcus* spp. fueron altamente resistentes a PENI, AMP y AMX respectivamente; el 45,9% y el 22,6% de los *Streptococcus* spp. fueron altamente resistentes a EM y CLI respectivamente. Con respecto a los aislamientos anaerobios estrictos, el 45% de las bacterias fueron resistentes a PENI, el 30% a AMP, el 35% a AMX y el 20% fueron resistentes a CLI.

Las CMI₉₀ para MXF de los *Streptococcus* spp., bacterias anaerobias estrictas y otras bacterias fueron 0,19 mg/l, 0,19 mg/l y 0,5 mg/l respectivamente.

► **Figura 2.** Porcentaje de CMI acumulada a Amoxicilina (AMX), Clindamicina (CLI) y Moxifloxacino (MXF) del total de aislamientos en los grupos: Control (62 aislamientos), AMX (24 aislamientos), CLI (66 aislamientos) y MXF (25 aislamientos).



► **Tabla 3.** CMI₅₀, CMI₉₀, rango de las CMI y perfiles de sensibilidad frente a beta-lactámicos, eritromicina, clindamicina y moxifloxacino de bacterias aisladas en hemocultivos post-exodoncia (n= 177 aislamientos)^a.

BACTERIAS Y ANTIBIOTICOS	CMI (mg/l)			% AISLAMIENTOS		
	50%	90%	Rango	S	RI	AR
<i>Streptococcus</i> spp. (n= 133 aislamientos) ^b						
Penicilina	0,032	0,5	0,002-32	81,2	17,3	1,5
Ampicilina	0,064	0,5	0,016-≥256	85,7	13,5	0,8
Amoxicilina	0,064	0,5	0,016-≥256	86,5	12,7	0,8
Eritromicina	0,125	≥256	0,016-≥256	51,9	2,3	45,9
Clindamicina	0,064	≥256	0,016-≥256	77,4	-	22,6
Moxifloxacino	0,064	0,19	0,002-1	NA	NA	NA
Bacterias anaerobias estrictas (n= 20 aislamientos) ^b						
Penicilina	0,5	32	0,002-≥32	55	-	45
Ampicilina	0,125	≥256	0,016-≥256	70	-	30
Amoxicilina	0,38	≥256	0,016-≥256	65	-	35
Eritromicina	3	≥256	0,016-≥256	NA	NA	NA
Clindamicina	0,064	≥256	0,016-≥256	80	-	20
Moxifloxacino	0,064	0,19	0,003-0,38	NA	NA	NA
Otras bacterias (n= 24 aislamientos) ^c						
Penicilina	0,5	4	0,016-8			
Ampicilina	0,5	1,5	0,023-4			
Amoxicilina	0,5	1,5	0,004-8			
Eritromicina	1	24	0,023-≥256			
Clindamicina	16	≥256	0,032-≥256			
Moxifloxacino	0,094	0,5	0,012-0,5			

^aSe analizaron un total de 177 aislamientos bacterianos.

S= sensible; RI= resistencia intermedia; AR= altamente resistente; NA= no aplicable.

^bInterpretación cualitativa de las CMI según los criterios del NCCLS^{25,26}.

^cInterpretación cualitativa de las CMI no realizada debido al bajo número de microorganismos de algunos de los géneros bacterianos y a la inexistencia de criterios del NCCLS aplicables a algunos de estos aislamientos.

Discusión

La eficacia de la AMX en la prevención de BSE se ha confirmado tanto en niños como en adultos²⁷⁻²⁹. Recientemente, Lockhart et al²⁷ demostraron la eficacia de la profilaxis con AMX en la reducción de la duración de la BSE en niños sometidos a tratamiento odontológico bajo anestesia general. Todos los hemocultivos tomados en el grupo AMX durante la intervención, y a los 30 y 45 minutos post-intervención fueron negativos (0% *versus* 16% y 14% de hemocultivos positivos en el grupo control, respectivamente). En la presente serie, la profilaxis con AMX también demostró una reducción significativa en la prevalencia y duración de la BSE.

Baltch et al³⁰ y Josefsson et al³¹ observaron en pacientes sometidos a exodoncias, que las bacteriemias polimicrobianas eran menos frecuentes cuando los pacientes habían recibido una pauta profiláctica con PENI. En la presente serie, no hubo ningún episodio de bacteriemia polimicrobiana en el grupo AMX. Los *Streptococcus viridans* fueron las bacterias aisladas con mayor frecuencia en hemocultivos post-exodoncia^{32,33}, en concordancia con los resultados de estudios previos³⁰. La profilaxis con AMX mostró un “efecto selectivo” sobre los *Streptococcus* spp., reduciendo considerablemente su prevalencia en los hemocultivos positivos post-exodoncia del grupo AMX y limitando todos los aislamientos exclusivamente al grupo *mitis*

Desde 1990, debido a la elevada prevalencia de efectos secundarios gastrointestinales asociados a la EM, los Comités de Expertos en EB recomiendan la profilaxis con CLI como alternativa en pacientes “de riesgo” alérgicos a beta-lactámicos, ante ciertas manipulaciones odontológicas^{34,35}. Aitken et al¹¹ demostraron que la CLI era más eficaz que la EM, reduciendo la prevalencia de BSE de naturaleza estreptocócica; sin embargo, otros autores como Hall et al¹³ no apreciaron diferencias significativas entre ambas pautas profilácticas. En la literatura sólo hemos encontrado un trabajo publicado por Göker y Güvener¹² en 1992, en el que se comparó la prevalencia de hemocultivos positivos post-exodoncia de terceros molares en pacientes que recibieron profilaxis con CLI frente a un grupo control. Los resultados revelaron una prevalencia de BSE similar en los controles y en los pacientes sometidos a la pauta profiláctica. En nuestra serie la profilaxis con CLI no redujo ni la prevalencia ni la duración de las BSE.

En algunos protocolos sobre profilaxis de EB, se proponen macrólidos como azitromicina o claritromicina como antibióticos de segunda elección para pacientes “de riesgo” de EB alérgicos a PENI^{8,9}. El NCCLS²⁶ señaló que: “En *Streptococcus* spp. los perfiles de resistencia a azitromicina, claritromicina y diritromicina podrían predecirse en base a la actividad de la eritromicina”; asumiendo esta premisa, y teniendo en cuenta la escasa actividad de la eritromicina frente a las bacterias aisladas en los hemocultivos post-exodoncia de la presente serie, podría cuestionarse la eficacia de la azitromicina.

El MXF ha demostrado una elevada actividad *in vitro* frente a estreptococos (sensibles y resistentes a macrólidos) y anaerobios de origen oral^{14,16-18}. Recientemente, nuestro grupo ha obtenido bajas CMI frente a MXF en estreptococos aislados en BSE¹⁴. Además, el MXF presenta adecuadas propiedades tanto farmacocinéticas (elevada biodisponibilidad, vida media larga, buena penetración tisular) como farmacodinámicas (bactericida a concentraciones 2-4 veces superiores a la CMI)³⁶. Los efectos secundarios más prevalentes descritos, incluyen trastornos gastrointestinales, y del sistema nervioso central, suelen ser transitorios y de intensidad moderada³⁷. Presenta bajos niveles de interacción farmacológica, lo que lo convierte en una alternativa terapéutica en pacientes diabéticos, de edad avanzada, así como en casos de disfunción renal, o trastornos hepáticos leves o moderados³⁷. El MXF ha mostrado una buena tolerancia en pacientes con antecedentes de intolerancia a antibióticos beta-lactámicos³⁸. A pesar de que estos argumentos podrían justificar la realización de ensayos clínicos con este antibiótico, hasta la fecha no hemos encontrado trabajos que evalúen la eficacia del MXF en la prevención de bacteriemias inducidas por manipulaciones odontológicas. En la presente serie, la administración de 1 única dosis de 400 mg de MXF por vía oral provocó una reducción significativa en la prevalencia y duración de las BSE.

Se ha cuestionado el efecto de la PA en la circulación general en los primeros minutos desde la aparición del episodio bacteriémico, en base a que el tiempo de exposición de las bacterias al antibiótico es insuficiente para que éste pueda actuar^{13,39}. Algunos autores^{11,40} han defendido que el éxito de la PA en la prevención de bacteriemias post-manipulación dental podría atribuirse a un efecto local del fármaco sobre las bacterias en la cavidad oral, antes de que éstas invadan el torrente

circulatorio. Coincidiendo con los resultados de otros autores^{27,41}, en el presente estudio, la administración del antibiótico se efectuó entre 1 y 2 horas antes de la inducción anestésica. Esto supone que en la mayoría de los pacientes transcurrieron como mínimo 2 horas hasta que se iniciaron las exodoncias, que es el tiempo mínimo estimado para que la AMX consiga una reducción significativa de la población de *Streptococcus sanguis* y *S. mitis*⁴². Considerando las concentraciones que alcanzan la AMX y el MXF después de la administración de dosis terapéuticas en la saliva, el fluido gingival crevicular, la sangre capilar y el hueso alveolar⁴³⁻⁴⁶, el 90% de las bacterias de la presente serie serían susceptibles a la actividad de AMX y MXF. Sin embargo, en nuestra serie la CMI₉₀ a CLI fue muy superior a las concentraciones alcanzadas por este antibiótico a nivel dentoalveolar⁴⁷, lo que podría justificar la poca eficacia de la CLI en la prevención de BSE.

Las CMI acumuladas para AMX en el grupo AMX fueron más elevadas que en el grupo control (MIC₉₀, 5 veces superior). Esto pudo haber sido por el “efecto selectivo” que mostró la profilaxis con AMX sobre muchos géneros bacterianos. Igualmente, al analizar por separado los *Streptococcus* spp., la CMI acumulada del grupo AMX también resultó más elevada que la del grupo control (CMI₉₀, 4 veces superior). Este dato sugiere que la profilaxis con AMX tendría otro “efecto selectivo” sobre algunos aislamientos bacterianos en base a las CMI. Estos “efectos selectivos” no se detectaron tras la profilaxis con CLI ni con MXF.

A pesar del efecto local de la PA, se ha sugerido que la eliminación total de las bacterias del surco gingival mediante el empleo de antibióticos es prácticamente imposible⁴⁸, probablemente debido a la naturaleza polimicrobiana de la flora gingival y a la capacidad de las bacterias para formar biofilms. En consecuencia, al igual que en la mayoría de los trabajos publicados hasta la fecha, en la presente serie la PA no evitó la aparición de algunos hemocultivos positivos en los primeros 15 minutos post-manipulación^{27,28}. El MXF podría ejercer una acción complementaria en estadios posteriores en base a las bajas CMI de las bacterias identificadas en los hemocultivos positivos post-exodoncia, a su larga vida media, y a su capacidad para reducir la densidad de los biofilms formados por los *Streptococcus viridans* aislados de pacientes con EB y con sepsis⁴⁹.

En conclusión, en nuestro entorno la AMX continúa siendo el antibiótico de elección para la prevención de BSE en pacientes no alérgicos a la penicilina considerados “de riesgo” de EB. Por el contrario, cuestionamos el empleo de la profilaxis con CLI para la prevención de BSE en pacientes considerados “de riesgo” de EB con alergia o intolerancia a la PENI. El MXF podría constituir una alternativa antimicrobiana segura para la prevención de BSE en los casos en los que los beta-lactámicos están contraindicados, aunque es fundamental un uso racional de este tipo de antimicrobianos para preservar su eficacia clínica.

Referencias

1. Gould IM, Buckingham JK. Cost-effectiveness of prophylaxis in dental practice to prevent infective endocarditis. *Br Heart J* 1993;70:79-83.
2. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population based case-control study. *Ann Intern Med* 1998;129:761-9.
3. Roberts GJ. Dentists are innocent! “Everyday” bacteremia is the real culprit: A review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 1999;20:317-25.
4. Durack DT. Antibiotics for prevention of endocarditis during dentistry: Time to scale back?. *Ann Intern Med* 1998;129:829-31.
5. Oliver R, Roberts GJ, Hooper L. Penicillins for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD003813.
6. Pallasch TJ. Antibiotic prophylaxis: Problems in paradise. *Dent Clin N Am* 2003;47:665-79.
7. Tomás I, Diz P, Scully C. An update on the controversies in bacterial endocarditis of oral origin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:660-70.
8. Anonymous. Dental aspects of endocarditis prophylaxis: New recommendations from a working group of the British Cardiac Society Clinical Practice Committee and Royal College of Physicians Clinical Effectiveness and Evaluation. 2004 [Online.] <http://www.bcs.com/library>.
9. Dajani AS, Bisno AL, Chung KJ, et al. Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1990;264:2919-22.
10. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Task Force Members on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); and Document Reviewers. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary: The task force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:267-76.
11. Aitken CH, Cannell C, Kerawala A, et al. Comparative efficacy of oral doses of clindamycin and erythromycin in the prevention of bacteraemia. *Br Dent J* 1995;178:418-22.

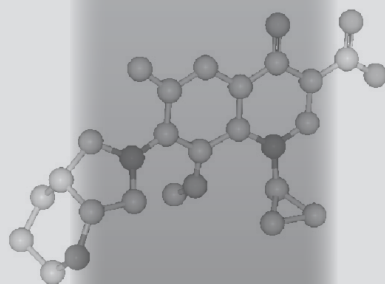
12. Göker K, Güvener O. Antibacterial effects of ofloxacin, clindamycin and sultamicillin on surgical removal of impacted third molars. *J Marmara Univ Dent Facult* 1992;1:237-49.
13. Hall G, Nord CE, Heimdahl A. Elimination of bacteraemia after dental extraction: Comparison of erythromycin and clindamycin for prophylaxis of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:783-95.
14. Tomás I, Álvarez M, Limeres J, et al. *In vitro* activity of moxifloxacin compared to other antimicrobials against streptococci isolated from iatrogenic oral bacteremia in Spain. *Oral Microbiol Immunol* 2004;19:331-5.
15. Keating GM, Scott LJ. Moxifloxacin: A review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs* 2004;64:2347-77.
16. Limeres J, Tomás I, Álvarez M, Diz P. Empirical antimicrobial therapy for odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:263-4.
17. Milazzo I, Blandino G, Musumeci R, Nicoletti G, Lo Bue AM, Speciale A. Antibacterial activity of moxifloxacin against periodontal anaerobic pathogens involved in systemic infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:451-6.
18. Sobottka I, Cachovan G, Sturenburg E, et al. *In vitro* activity of moxifloxacin against bacteria isolated from odontogenic abscesses. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:4019-21.
19. Limeres Posse J, Vázquez García E, Otumuro Rial M, Caamaño Durán F, Tomás Carmona I, Diz Dios P. Eficacia clínica del moxifloxacino en el tratamiento de abscesos odontogénicos submucosos. *Semerger* 2006;32:58-62.
20. Diz P, Caamaño F, Otumuro M, Tomás I, Limeres J, Fernández J. Estado de salud oral, flujo salival y flora bacteriana en pacientes con tumores de cabeza y cuello que reciben radioterapia. *Cuidados Odontológicos Especiales* 2000;7:43-50.
21. Romero J, Bouza E, Loza E, Planes A, Rodríguez A. Procedimientos en microbiología clínica 3: Hemocultivos. *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 1993.
22. Ruoff KL. Miscellaneous catalase-negative, Gram-positive cocci: Emerging opportunists. *J Clin Microbiol* 2002;40:1129-33.
23. Ruoff KL, Wiley RA, Bighton D. *Streptococcus* spp.. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. *Manual of clinical microbiology*. 7th ed. Washington, D.C: American Society for Microbiology, 1999:283-95.
24. Facklam R. What happened to the streptococci: Overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:613-30.
25. NCCLS. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria, approved standard, 6th ed. NCCLS document M11-A6. NCCLS, Wayne, PA, 2004.
26. NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 14th informational supplement. NCCLS document M100-S14. NCCLS, Wayne, PA, 2004.
27. Lockhart PB, Brennan MT, Kent ML, Norton HJ, Weinrib DA. Impact of amoxicillin prophylaxis on the incidence, nature, and duration of bacteremia in children after intubation and dental procedures. *Circulation* 2004;109:2878-84.
28. Shanson DC, Cannon P, Wilks M. Amoxicillin compared with penicillin V for the prophylaxis of dental bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 1978;4:431-6.

29. Vergis EN, Demas PN, Vaccarello SJ, Yu VL. Topical antibiotic prophylaxis for bacteremia after dental extractions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91:162-5.
30. Baltch AL, Pressman HL, Hammer MC, Sutphen NC, Smith RP, Shayegani M. Bacteremia following dental extractions in patients with and without penicillin prophylaxis. *Am J Med Sci* 1982;283:129-40.
31. Josefsson K, Heimdahl A, von Konow L, Nord CE. Effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin prophylaxis on anaerobic bacteraemia after oral surgery. *J Antimicrob Chemother* 1985;16:243-51.
32. Roberts GJ, Holzel HS, Sury MRJ, Simmons NA, Gardner P, Longhurst P. Dental bacteremia in children. *Pediatr Cardiol* 1997;18:24-7.
33. Takai S, Kuriyama T, Yanagisawa M, Nakagawa K, Karasawa T. Incidence and bacteriology of bacteremia associated with various oral and maxillofacial surgical procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:292-8.
34. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997;277:1794-801.
35. Simmons NA, Cawson RA, Eykyn SJ. Antibiotic prophylaxis of infective endocarditis: Recommendations from the endocarditis working party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Lancet* 1990;13:88-9.
36. MacGowan AP. Moxifloxacin (Bay 12-8039): A new methoxy quinolone antibacterial. *Expert Opin Investig Drugs* 1999;8:181-99.
37. Ball P, Stahlmann R, Kubin R, Choudhri S, Owens R. Safety profile of oral and intravenous moxifloxacin: Cumulative data from clinical trials and postmarketing studies. *Clin Ther* 2004;6:940-50.
38. Bozkurt B, Karakaya G, Kalyoncu AF. Tolerability of moxifloxacin in patients with antibiotic hypersensitivity. *Allergol Immunopathol (Madrid)* 2005;33:38-41.
39. Glauser MP, Bernard JP, Moreillon P, Francioli P. Successful single-dose amoxicillin prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis: Evidence for two mechanisms of protection. *J Infect Dis* 1983;147:568-75.
40. Bender IB, Naidorf IJ, Garvey GJ. Bacterial endocarditis: A consideration for physician and dentist. *J Am Dent Assoc* 1984;109:415-20.
41. Roberts GJ, Radford P. Prophylaxis of dental bacteraemia with oral amoxycillin in children. *Br Dent J* 1987;162:179-82.
42. Sefton AM, Maskell JP, Rafay AM, Whiley A, Williams JD. The *in vitro* activity of trovafloxacin, a new fluoroquinolone, against Gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1997;39: 57-62.
43. Akimoto Y, Kaneko K, Tamura T. Amoxicillin concentrations in serum, jaw cyst, and jawbone following a single oral administration. *J Oral Maxillofac Surg* 1982;40:287-93.
44. García E, Azanza JR, Pérez JH. Antibióticos en Odontoestomatología y Cirugía Maxilofacial. Estructura química y principios básicos farmacocinéticos. En: Ureña LJ, Bagán Sebastián JV. *Terapéutica antimicrobiana en Odontoestomatología*. Madrid: IM&C ed., 1996:59-99.
45. Muller M, Stass H, Brunner M, Moller JG, Lackner E, Eichler HG. Penetration of moxifloxacin into peripheral compartments in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2345-9.

46. Sörgel F, Keßler S, Kinzig-Schippers M, Zulkowski R. Penetration von moxifloxacin in das knorpelgewebe. *Klin Forsch* 2002;8:53.
47. Bystedt H, Dahlbäck A, Nord CE. Concentration of azidocillin, erythromycin, doxycycline and clindamycin in dental alveolar serum after single oral doses. *Int J Oral Surg* 1977;6:65-74.
48. Eick S, Seltmann T, Pfister W. Efficacy of antibiotics to strains of periodontopathogenic bacteria within a single species biofilm: An *in vitro* study. *J Clin Periodontol* 2004;31:376-83.
49. Presterl E, Grisold AJ, Reichmann S, Hirschl AM, Georgopoulos A, Graninger W. *Viridans* streptococci in endocarditis and neutropenic sepsis: Biofilm formation and effects of antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:45-50.

5

Conclusiones

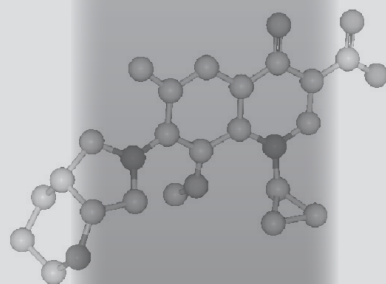


Conclusiones

1. En nuestro entorno, los estreptococos de origen oral son habitualmente sensibles *in vitro* a los antibióticos beta-lactámicos, aunque su perfil de sensibilidad a clindamicina y especialmente a eritromicina, es escaso. Por su parte, las bacterias anaerobias estrictas presentan elevados porcentajes de resistencia a amoxicilina y clindamicina, y altos valores de Concentración Mínima Inhibitoria frente a azitromicina. La actividad *in vitro* del moxifloxacino frente a estreptococos y anaerobios estrictos de origen oral es muy elevada, y comparable a la obtenida con amoxicilina-ácido clavulánico o metronidazol.
2. La respuesta clínica al moxifloxacino en pacientes con abscesos orales submucosos y tras su administración profiláctica en la cirugía de los terceros molares, es similar a la obtenida con amoxicilina-ácido clavulánico. En consecuencia, el moxifloxacino puede constituir una alternativa antimicrobiana para la prevención y tratamiento de infecciones intraorales.
3. La mayoría de los estreptococos aislados en hemocultivos post-exodoncia son sensibles *in vitro* a los betalactámicos y al moxifloxacino. Por el contrario, un elevado porcentaje de estos aislamientos son resistentes a eritromicina y clindamicina. Nuestros resultados *in vivo* corroboran que las penicilinas, y en especial la amoxicilina, continúan siendo de primera elección para la profilaxis de bacteriemias post-exodoncia en pacientes considerados “de riesgo” de desarrollar infecciones focales, como la endocarditis bacteriana de origen oral. Sin embargo, cuestionamos el empleo de clindamicina con esta finalidad. El moxifloxacino puede constituir una alternativa válida para la profilaxis de infecciones focales de origen oral.

6

Anexo



Posología de los principales antibióticos recomendados para el tratamiento de infecciones odontogénicas (Fuente: Bascones, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones bacterianas odontogénicas. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2004;9:363-76).

ANTIBIÓTICO	DOSIS ADULTOS	DOSIS NIÑOS	OBSERVACIONES
Amoxicilina	1000 mg/8-12 h	50 mg/kg/día en 3 dosis	
Amoxicilina + Ác. clavulánico	2000 mg+125 mg/12 h 875 mg+125 mg/8 h/	40-80 mg/kg/día en 3 dosis 500 mg+125 mg/8 h	
Clindamicina	150-450 mg/6 h	25 mg/kg/día en 3-4 dosis	
Claritromicina	500 mg/12 h	7,5-15 mg/kg/día 12 h	
Doxiciclina	100 mg/12 h	2 mg/kg/día 12 h	En niños, intentar otro antimicrobiano
Eritromicina	500-1000 mg/6 h	50 mg/kg/día en 3 dosis	
Metronidazol	500-750 mg/6-12 h	45 mg/kg/día en 3 dosis	
Azitromicina	500 mg/día durante 3 días consecutivos	10 mg/kg/día durante 3 días consecutivos	

h= horas.

Antibióticos y antisépticos de uso frecuente en infecciones odontogénicas (Fuente: Bascones, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones bacterianas odontogénicas. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2004;9:363-76).

INFECCIÓN ODONTÓGICA	FÁRMACO DE ELECCIÓN	ALTERNATIVA
Gingivitis marginal	CLX	
Gingivitis ulcerativa necrotizante	AMX-CLV o AMX + MTZ + CLX	CLI + CLX
Periodontitis crónica	AMX-CLV o MTZ + CLX	CLI o DOX + CLX
Periodontitis agresiva	AMX-CLV o MTZ o DOX + CLX	CLI o AZT o CLA
Pulpitis aguda	AMX-CLV	CLI o AZT o CLA
Absceso periapical	AMX-CLV	CLI o AZT o CLA
Absceso periodontal	AMX-CLV	CLI o AZT o CLA
Pericoronaritis	AMX-CLV	CLI o AZT o CLA

CLX= Clorhexidina.

AMX= Amoxicilina.

AMX-CLV= Amoxicilina-ácido clavulánico.

CLI= Clindamicina.

MTZ= Metronidazol.

DOX= Doxiciclina.

AZT= Azitromicina.

CLA= Claritromicina.

Posologías recomendadas para profilaxis antibiótica en cirugía oral. (Fuente: Gutiérrez, et al Documento de consenso sobre la utilización de profilaxis antibiótica en cirugía y procedimientos dentales. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;11:E188-205).

ANTIBIOTICO	DOSIS ADULTOS	DOSIS NIÑOS [†]
Amoxicilina	2 g VO	50 mg/kg VO
Ampicilina	2 g IM o IV	50 mg/kg IM o IV
Amoxicilina + Ac. Clavulánico	2 g + 125 mg VO 2 g + 200 mg IV	50 + 6,25 mg/kg VO 50 + 5 mg/kg IV
Cefazolina*	1 g IM o IV	25 mg/kg IM o IV
Cefalexina o Cefadroxil*	2 g VO	50 mg/kg VO
Clindamicina	600 mg VO 600 mg IV	20 mg/kg VO 15 mg/kg IV
Claritromicina y azitromicina	500 mg VO	15 mg/kg VO
Gentamicina	1,5 mg/kg IV (no exceder de 120 mg)	1,5 mg/kg IV
Metronidazol	1 g IV	15 mg/kg IV
Vancomicina	1 g IV	20 mg/kg IV

† La dosis total en niños no debería superar la dosis de adultos; Dosis de seguimiento la mitad de la dosis inicial.

* Las cefalosporinas no deberían utilizarse en pacientes con reacción de hipersensibilidad tipo I a la penicilina (urticaria, angioedema o anafilaxia).

VO: vía oral; IM: intramuscular; IV: intravenoso.

Pacientes considerados de riesgo de infección focal secundaria a procedimientos quirúrgicos odontológicos y susceptibles de recibir profilaxis antibiótica (Fuente: Gutiérrez, et al. Documento de consenso sobre la utilización de profilaxis antibiótica en cirugía y procedimientos dentales. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;11:E188-205).

1. ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico
2. INMUNOSUPRESIÓN por enfermedad, fármacos, transplantados o radioterapia
3. DIABETES MELLITUS tipo I
4. Protocolos de ENDOCARDITIS INFECCIOSA: endocarditis previa, prótesis valvulares, cardiopatías congénitas, derivaciones quirúrgicas, valvulopatías adquiridas, cardiomiopatía hipertrófica, prolapso mitral, soplos sostenidos y síndrome de Marfan
5. Protocolos de PRÓTESIS OSTEOARTICULAR: menos de 2 años tras implantación y haber sufrido una infección previa en la prótesis
6. DESNUTRICION
7. HEMOFILIA
8. INJERTOS (factor local)
9. OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS NO CONTROLADAS (insuficiencia renal o hepática) y esplenectomizados

Recomendaciones publicadas por la Asociación Americana de Cardiología (AHA) y la Sociedad Británica de Quimioterapia Antimicrobiana (BSAC) sobre profilaxis antibiótica en pacientes “de riesgo” ante manipulaciones dentales.

RÉGIMEN ORAL	
AHA, 2007	No alérgico a penicilina: 2 g de amoxicilina 1 h antes Tto. Alérgico a penicilina: 2 g de cefalexina 1 h antes Tto. ^a 600 mg de clindamicina 1 h antes Tto. 500 mg de azitromicina or claritromicina 1 h antes Tto.
BSAC, 2006	No alérgico a penicilina: 3 g de amoxicilina 1 h antes Tto. Alérgico a penicilina: 600 mg de clindamicina 1 h antes Tto. Incapaz de ingerir cápsulas^b: 500 mg de azitromicina 1 h antes Tto.
RÉGIMEN PARENTERAL	
AHA, 2007	No alérgico a penicilina: 2 g de ampicilina (im or iv) 30 min antes Tto. Alérgico a penicilina: 1 g de cefazolina or ceftriaxona (im or iv) 30 min antes Tto. ^a 600 mg de clindamicina (im or iv) 30 min antes Tto.
BSAC, 2006	No alérgico a penicilina: 1 g de amoxicilina (iv) justo antes del tratamiento o en la inducción anestésica Alérgico a penicilina: 300 mg de clindamicina (iv) ^c justo antes del tratamiento o en la inducción anestésica

Tto.= tratamiento; min= minutos; h= horas; im= intramuscular; iv=intravenosa; mg= miligramos; g= gramos.

^aLas cefalosporinas no están indicadas en pacientes con hipersensibilidad inmediata a penicilinas (urticaria, angioedema o anafilaxia).

^bEn el Reino Unido la clindamicina no está disponible en suspensión oral.

Régimen Oral: en niños la AHA recomienda: amoxicilina (50 mg/kg de peso corporal), clindamicina (20 mg/kg de peso corporal), cefalexina (50 mg/kg de peso corporal) y azitromicina o claritromicina (15 mg/kg de peso corporal). En niños la BSAC recomienda: amoxicilina (>10 años de edad: dosis de adulto, entre 5 y 10 años de edad: 300 mg, <5 años de edad: 150 mg) y azitromicina (>10 años de edad: dosis de adulto, entre 5 y 10 años de edad: 300 mg, <5 años de edad: 200 mg).

^cAdministrada durante 10 minutos.

Régimen Parenteral: en niños la AHA recomienda: ampicilina o amoxicilina (50 mg/kg de peso corporal), clindamicina (20 mg/kg peso corporal), cefazolina o ceftriaxona (50 mg/kg peso corporal). En niños la BSAC recomienda: ampicilina o amoxicilina (>10 años de edad: dosis de adulto, 5-10 años de edad: 500 mg, <5 años de edad: 250 mg) y clindamicina (>10 años de edad: dosis de adulto, 5-10 años de edad: 150 mg, <5 años de edad: 75 mg).

Pautas recomendadas para profilaxis de endocarditis bacteriana de origen oral. (fuente: Gutiérrez, et al. Documento de consenso sobre la utilización de profilaxis antibiótica en cirugía y procedimientos dentales. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;11:E188-205).

PROFILAXIS	ADULTOS	NIÑOS†
Pauta estándar	Amoxicilina 2 g VO o IV	Amoxicilina 50 mg/kg VO. (máx. 2g)
Alérgicos a beta-lactámicos	Clindamicina 600 mg VO	Clindamicina 20 mg/kg VO (máx. 600 mg)
	Azitromicina 500 mg VO	Azitromicina 15 mg/kg VO
	Claritromicina 500 mg VO	Claritromicina 15 mg/kg VO
Intolerancia oral	Ampicilina 2 mg IM o IV	Ampicilina 50 mg/kg IM o IV
Intolerancia oral y/o alergia a penicilina	Cefazolina 1g IM o IV*	Cefazolina 25 mg/kg IM o IV (máx. 1g)*
	Clindamicina 600 mg IV	Clindamicina 15 mg/kg IV o IM (máx. 600 mg)

† La dosis total en niños no debería superar la dosis de adultos; Dosis de seguimiento la mitad de la dosis inicial.

* Las cefalosporinas no deberían utilizarse en pacientes con reacción de hipersensibilidad tipo I a la penicilina (urticaria, angioedema o anafilaxia).

VO: vía oral; IM: intramuscular; IV: intravenosa.

Principales quinolonas, en relación al núcleo central y al número de átomos de flúor que poseen.

BENZOPIRIDONAS		
	MONOFLUORADAS	Flumequino Norfloxacinó Ciprofloxacino Ofloxacino Pefloxacino Amifloxacino Geprafloxacino Levofloxacino Moxifloxacino Clinafloxacino Gatifloxacino
	DIFLUORADAS	Lomefloxacino Esparfloxacino Sitafloxacino Difloxacino
	TRIFLUORADAS	Fleroxacinó Temafloxacino
PIRIDOPIRIMIDINAS		
		Ácido piromidínico Ácido pipemídico
NAFTIRIDINAS		
	MONOFLUORADAS	Enoxacinó Gemifloxacino
	TRIFLUORADAS	Tosufloxacino Tovafloxacino
CINOLINAS		
		Cinoxacinó

Ficha técnica de los mofloxacinicos comercializados en España (Fuente AGEMED).



Código Nacional	Código Registro	Nombre de la presentación del Medicamento	Laboratorio Titular	Fecha Autorización del Medicamento	Estado de la Presentación del Medicamento	Fecha Estado Presentación
611865	62829	ACTIRA 400 mg comprimidos recubiertos con película, 100 comprimidos	QUIMICA FARMACEUTICA BAYER, S.A.	29/11/1999	1	29/11/1999
841429	62829	ACTIRA 400 mg comprimidos recubiertos con película, 5 comprimidos	QUIMICA FARMACEUTICA BAYER, S.A.	29/11/1999	1	29/11/1999
841452	62829	ACTIRA 400 mg comprimidos recubiertos con película, 7 comprimidos	QUIMICA FARMACEUTICA BAYER, S.A.	29/11/1999	1	29/11/1999
618918	62901	HAVELOX 400 mg comprimidos recubiertos con película, 100 comprimidos	RECORDATI ESPAÑA, S.L.	28/01/2000	1	28/01/2000
851030	62901	HAVELOX 400 mg comprimidos recubiertos con película, 5 comprimidos	RECORDATI ESPAÑA, S.L.	28/01/2000	1	28/01/2000
851048	62901	HAVELOX 400 mg comprimidos recubiertos con película, 7 comprimidos	RECORDATI ESPAÑA, S.L.	28/01/2000	1	28/01/2000
618603	62831	OCTEGR 400 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA, 100 comprimidos	PROCTER AND GAMBLE PHARMACEUTICALS IBERIA S.L.	29/11/1999	1	29/11/1999
841676	62831	OCTEGR 400 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA, 5 comprimidos	PROCTER AND GAMBLE PHARMACEUTICALS IBERIA S.L.	29/11/1999	1	29/11/1999
841684	62831	OCTEGR 400 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA, 7 comprimidos	PROCTER AND GAMBLE PHARMACEUTICALS IBERIA S.L.	29/11/1999	1	29/11/1999
604223	62830	PROFLOX 400 mg comprimidos recubiertos con película, 100 comprimidos	LABORATORIOS DR. ESTEVE, S.A.	29/11/1999	1	29/11/1999
841486	62830	PROFLOX 400 mg comprimidos recubiertos con película, 5 comprimidos	LABORATORIOS DR. ESTEVE, S.A.	29/11/1999	1	29/11/1999
841510	62830	PROFLOX 400 mg comprimidos recubiertos con película, 7 comprimidos	LABORATORIOS DR. ESTEVE, S.A.	29/11/1999	1	29/11/1999

